

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All				Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	<input type="checkbox"/> Display Selected	Free

1. ☐ 2/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013181515 **Image available**

WPI Acc No: 2000-353388/200031

XRAM Acc No: C00-107898

New octahydrido[1,2-a]pyrazine derivatives - useful for
treating e.g. angina pectoris, TCIA and reocclusion of coronary artery
after operation

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2000086659	A	20000328	JP 99198890	A	19990713	200031 B

Priority Applications (No Type Date): JP 98199181 A 19980714

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2000086659	A		39	C07D-471/04	

Abstract (Basic): JP 2000086659 A

NOVELTY - Octahydrido[1,2-a]pyrazine derivatives (I) or their salts
are new.

DETAILED DESCRIPTION - Octahydrido[1,2-a]pyrazine derivatives of
formula (I) or their salts are new: R1 = optionally substituted basic
7-membered N-containing heterocyclic group optionally bonded via
optionally substituted alkylene or optionally substituted arylcarbonyl
having a proton-accepting group or a group capable of transforming the
proton-accepting group; R2 = H or optionally substituted hydrocarbon
group; X = single bond or X1CH2CO; X1 = single bond, O, S or NH; Y = NH
or O; Z = optionally substituted alkylene; and R5 = optionally
esterified or amidated COOH. An INDEPENDENT CLAIM is also included for
a drug composition.

USE - The drug composition is a GP IIb/IIIa antagonist and a
preventing and treating agent for angina pectoris, TCIA and reocclusion
of coronary artery after operation.

ADVANTAGE - (I) inhibits cell adhesion and exhibits a strong
platelet aggregation inhibiting effect.

Dwg. 0/0

Title Terms: NEW; OCTA; HYDRIDO; PYRAZINE; DERIVATIVE; USEFUL; TREAT;

ANGINA; PECTORIS; CORONARY; ARTERY; AFTER; OPERATE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-471/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/00; A61K-031/495

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2004 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All				Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	<input type="checkbox"/> Display Selected	Free

© 2004 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86659

(P2000-86659A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 471/04	1 2 0	C 0 7 D 471/04	1 2 0
A 6 1 K 31/00	6 0 7	A 6 1 K 31/00	6 0 7 A
	6 0 9		6 0 9 F
	6 4 3		6 4 3 D
31/495	6 0 5	31/495	6 0 5
審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 39 頁)			

(21) 出願番号 特願平11-198890

(22) 出願日 平成11年7月13日 (1999.7.13)

(31) 優先権主張番号 特願平10-199181

(32) 優先日 平成10年7月14日 (1998.7.14)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 田村 典一

兵庫県神戸市東灘区青木2丁目2番1-214号

(72) 発明者 川村 正起

大阪府池田市鉢塚3丁目12番18号

(72) 発明者 北村 周治

大阪府大阪市天王寺区小宮町3番8-1501号

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外2名)

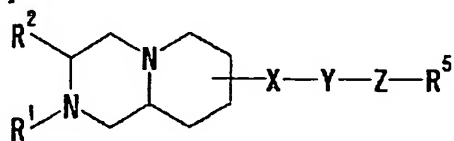
(54) 【発明の名称】 オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】細胞接着を阻害することにより、各種疾患に対する予防・治療に有効な化合物を提供する。

【解決手段】式

【化1】



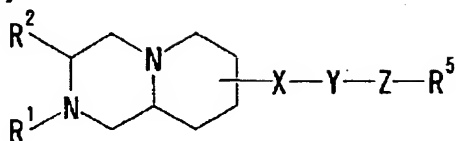
(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキレン基を介して結合していてもよく、置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基などを、 R^2 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 X は結合手または $-X^1-CH_2CO-$ [X^1 は結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ を示す] で表される基を、 Y は $-NH-$ または $-O-$ を、 Z は置換されていてもよいアルキレン基を、 R^5 はエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される化合物またはその塩。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



(式中、 R^1 は(1)置換されていてもよいアルキレン基を介して結合していてもよく、置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基または(2)プロトン受容基あるいはそれに変換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリールカルボニル基を、 R^2 は(1)水素原子または(2)置換されていてもよい炭化水素基を、 X は(1)結合手または(2)式 $-X^1-CH_2CO-$ [X^1 は結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ を示す] で表される基を、 Y は(1) $-NH-$ または(2) $-O-$ を、 Z は置換されていてもよいアルキレン基を、 R^5 はエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す。) で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 R^1 が(1)式 $-(CH_2)_n-A$ (式中、 A は置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基を、 n は0ないし5の整数を示す) で表される基または(2)置換されていてもよいアミノ基を有するアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよいグアニジノ基、置換されていてもよいアミドキシム基、置換されていてもよいオキサジアゾリル基および置換されていてもよいチアジアゾリル基から選ばれる置換基を有するベンゾイル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 A が塩基性を有する6員含窒素複素環基である請求項2記載の化合物。

【請求項4】 R^2 が水素原子または置換されていてもよいアラルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 X が $-CH_2CO-$ である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 Y が $-NH-$ である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 $-Z-R^5$ が式 $-CH_2-R^5$ もしくは式 $-CHR^3CHR^4-R^5$ (式中、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 R^4 は水素原子または置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R^3 が水素原子である請求項7記載の化合物。

【請求項9】 R^4 が水素原子またはアシル基で置換されたアミノ基である請求項7記載の化合物。

【請求項10】 R^4 が式 $-NH-SO_2-R^8$ (式中、 R^8

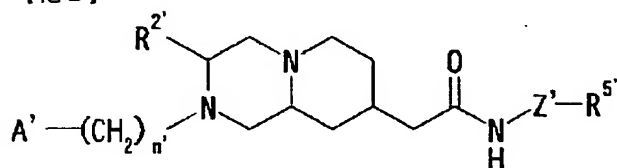
2

は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基である請求項7記載の化合物。

【請求項11】 R^5 が式 $-CO-R^{10}$ (式中、 R^{10} は水酸基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルケニルオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項12】式

10 【化2】



(式中、 A' は置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基を、 n' は0ないし3の整数を、 $R^{2'}$ は水素原子または置換されていてもよいアラルキル基を、 $-Z'-R^{5'}$ は $-CH_2-R^{5'}$ または $-CH_2CHR^{4'}-R^{5'}$ (式中、 $R^{4'}$ は水素原子または式 $-NH-SO_2-R^{8'}$ (式中、 $R^{8'}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基を示す) を、 $R^{5'}$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す) で表される化合物またはその塩。

【請求項13】 $R^{5'}$ がカルボキシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基である請求項12記載の化合物。

【請求項14】請求項1記載の化合物またはその塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

30 【請求項15】GP IIb/IIIa拮抗剤である請求項14記載の組成物。

【請求項16】狭心症の予防・治療剤である請求項14記載の組成物。

【請求項17】不安定狭心症の予防・治療剤である請求項14記載の組成物。

【請求項18】一過性脳虚血発作の予防・治療剤または経皮的冠動脈内血管形成術後あるいは冠動脈血栓溶解療法施行後の冠動脈の再閉塞もしくは再狭窄発症の予防・治療剤である請求項14記載の組成物。

40 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬として有用な新規オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン誘導体又はその塩及びそれらを有効成分とするGP IIb/IIIa拮抗剤、血小板凝集抑制剤、細胞接着阻害剤などの医薬組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】動物細胞の細胞外基質に対する接着性に関与する因子としては、フィブロネクチン、ビトロネクチン、オステオポンチン、コラーゲン、トロンボスポン

50

3

ジン、フィブリノーゲン及びフォンビルブランド (von Willebrand) 因子等が知られている。これらのタンパク質はトリペプチドの -Arg-Gly-Asp- を細胞接着認識部位として含む。このトリペプチドは、二つの膜に結合したサブユニットからなるヘテロ二量体タンパク質である受容体インテグリン (integrin) に属する少なくとも一つのタンパク質によって認識される [サイエンス (Science), 238, 491 (1987)]。アミノ酸配列 -Arg-Gly-Asp- を認識するインテグリン受容体は、血小板、内皮細胞、白血球、リンパ球、単球、顆粒球の細胞外表面に発現している糖タンパク質であることが知られている。アミノ酸配列 -Arg-Gly-Asp- を有する化合物は細胞接着阻害因子が結合する被接着部位と競合的に結合することにより、細胞接着因子が結合することを阻害する。このような細胞接着阻害物質として例えば $\text{H-Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-OH}$ が知られている。血管が障害を受けると、血管内皮下のコラーゲン等で血小板が活性化され、血小板へのフィブリノーゲンの結合すなわち血小板凝集が生じ、血栓が形成される。血小板とフィブリノーゲンの相互作用は GP IIb/IIIa を介して起こり、これが血小板凝集の重要な特徴である。

【0003】細胞接着阻害物質はトロンビン、エペネフリン、ADP、コラーゲン等の血小板凝集惹起物質による血小板凝集を阻害することができ、癌細胞の転移の抑制 (転移先での接着固定化の阻止) のための薬剤としても期待されている。従来公知の細胞接着阻害物質としては -Arg-Gly-Asp- (RGD) のアミノ酸配列を含む線状ペプチドあるいは環状ペプチドが知られている [ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.), 262, 17294, (1987)、特開平 2-174797 等]。特開平 4-264068 及びヨーロッパ特許出願公開 505868 には抗血栓作用を有する非ペプチド化合物が開示されている。また、特開平 5-97819 には血小板凝集抑制作用を有するピリッドピラジン誘導体が記載され、特表平 8-507072 (WO94/18981) には、フィブリノーゲンレセプター拮抗作用を有する縮合環化合物が開示されている。今日、抗血栓薬として用いられているアスピリン、ヘパリン及びチクロピジン等の薬剤は出血時間の延長という望ましくない副作用を示すことが知られている。特表平 6-509551 には出血時間延長作用が軽微な血小板凝集阻害物質として、環状ペプチド誘導体が開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記の公知ペプチド誘導体は活性の強さにおいて充分とは言えず、経口吸収性についても、実用上満足な結果が得られているとは言えない。またこれらのペプチド誘導体はアミノペプチターゼやカルボキシペプチターゼ、種々のエンドペプチター

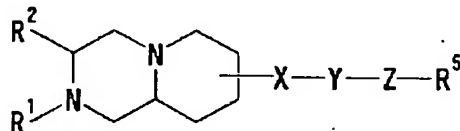
4

ゼ (例えばセリンプロテアーゼ等) の酵素によって加水分解され、これらの酵素の存在する溶液中や生体内での安定性が不十分で、医薬品として臨床適用するためには十分に解決されるには至っていなかった。また、抗血栓作用を有する非ペプチド化合物においても、上記の公知の抗血栓作用を有する化合物に比べ、より強くより持続性のある活性を有する化合物が求められている。さらに、従来公知の出血時間延長作用が軽微な血小板凝集阻害物質においても、作用の持続性及び経口吸収性の点で充分とは言えず、より持続的な作用を示し、経口投与が可能な化合物が求められている。本発明の目的は従来知られている細胞接着阻害作用を有する化合物に比べ、低用量でより強くより持続性のある細胞接着阻害作用を有する化合物を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、種々鋭意検討の結果、オクタヒドロピリッド [1,2-a]ピラジン骨格とその置換基に化学構造上の特徴を持つ、式 (I)

【化3】



(式中、 R^1 は (1) 置換されていてもよいアルキレン基を介して結合していてもよく、置換されていてもよい、塩基性を有する 5 ないし 7 員含窒素複素環基または (2) プロトン受容基あるいはそれに変換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリールカルボニル基を、 R^2 は (1) 水素原子または (2) 置換されていてもよい炭化水素基を、X は (1) 結合手または (2) 式 $\text{-X}^1\text{-CH}_2\text{CO-}$ [X^1 は結合手、 -O- 、 -S- または -NH- を示す] で表される基を、Y は (1) -NH- または (2) -O- を、Z は置換されていてもよいアルキレン基を、 R^5 はエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す。) で表される化合物又はその塩 (以下化合物 (I) と略称することがある) を初めて合成し、さらにこれらの化合物が予想外にも強力な持続性のある優れた細胞接着阻害作用および GP IIb/IIIa 拮抗作用を有することを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、

(1) 化合物 (I) ;

(2) R^1 が (1) 式 $\text{-(CH}_2)_n\text{-A}$ (式中、A は置換されていてもよい、塩基性を有する 5 ないし 7 員含窒素複素環基を、n は 0 ないし 5 の整数を示す) で表される基または (2) 置換されていてもよいアミノ基を有するアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよいグアニジノ基、置換されていてもよいアミドキシム基、置換さ

5

れていてもよいオキサジアゾリル基および置換されていてもよいチアジアゾリル基から選ばれる置換基を有するベンゾイル基である前記 (1) 記載の化合物；

(3) A が塩基性を有する 6 員含窒素複素環基である前記 (2) 記載の化合物；

(4) R² が水素原子または置換されていてもよいアルキル基である前記 (1) 記載の化合物；

(5) X が -CH₂CO- である前記 (1) 記載の化合物；

(6) Y が -NH- である前記 (1) 記載の化合物；

(7) -Z-R⁵ が式 -CH₂-R⁵ もしくは式 -CHR³-CHR⁴-R⁵ (式中、R³ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、R⁴ は水素原子または置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基である前記 (1) 記載の化合物；

(8) R³ が水素原子である前記 (7) 記載の化合物；

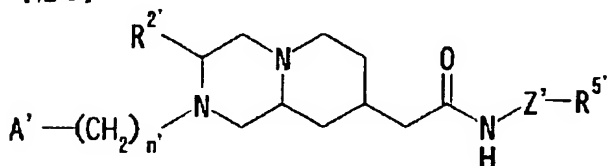
(9) R⁴ が水素原子またはアシル基で置換されたアミノ基である前記 (7) 記載の化合物；

(10) R⁴ が式 -NH-SO₂-R⁸ (式中、R⁸ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基である前記 (7) 記載の化合物；

(11) R⁵ が式 -CO-R¹⁰ (式中、R¹⁰ は水酸基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルケニルオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基である前記 (1) 記載の化合物；

(12) 式

【化 4】



(式中、A' は置換されていてもよい、塩基性を有する 5 ないし 7 員含窒素複素環基を、n' は 0 ないし 3 の整数を、R^{2'} は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を、-Z'-R^{5'} は -CH₂-R^{5'} または -CHR^{4'}-R^{5'} (式中、R^{4'} は水素原子または式 -NH-SO₂-R^{8'} (式中、R^{8'} は置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基を示す) を、R^{5'} はエステル化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す) で表される化合物またはその塩；

(13) R^{5'} がカルボキシル基または C₁₋₆ アルコキシカルボニル基である前記 (12) 記載の化合物；

(14) 前記 (1) 記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物；

(15) GP IIb/IIIa 拮抗剤である前記 (14) 記

6

載の組成物；

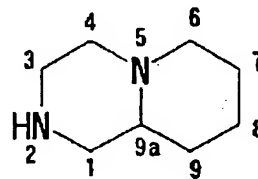
(16) 狭心症の予防・治療剤である前記 (14) 記載の組成物；

(17) 不安定狭心症の予防・治療剤である前記 (14) 記載の組成物；

(18) 一過性脳虚血発作の予防・治療剤または経皮的冠動脈内血管形成術 (PTCA) 後あるいは冠動脈血栓溶解療法施行後の冠動脈の再開塞もしくは再狭窄発症の予防・治療剤である前記 (14) 記載の組成物；等に関する。

【0007】本発明のオクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン誘導体 (1) の基本骨格とナンバリングは以下のとおりである。

【化 5】



上記式 (I) 中、R¹ で表される「置換されていてもよいアルキレン基を介して結合していてもよく、置換されていてもよい、塩基性を有する 5 ないし 7 員含窒素複素環基」における「塩基性を有する 5 ないし 7 員含窒素複素環基」としては、例えばピロリル (1-, 2-又は 3-ピロリル)、ピラゾリル (1-, 3-又は 4-ピラゾリル)、イミダゾリル (1-, 2-又は 4-イミダゾリル)、トリアゾリル (1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル)、ピロリジニル (1-, 2-又は 3-ピロリジニル)、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、チアゾリル (2-, 4-又は 5-チアゾリル)、イソチアゾリル (3-, 4-又は 5-イソチアゾリル)、チアジアゾリル (3-又は 5-(1, 2, 4-チアジアゾリル)、2-又は 5-(1, 3, 4-チアジアゾリル)、4-又は 5-(1, 2, 3-チアジアゾリル)、3-又は 4-(1, 2, 5-チアジアゾリル))、オキサゾリル (2-, 4-又は 5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル (3-, 4-又は 5-イソオキサゾリル)、オキサジアゾリル (3-又は 5-(1, 2, 4-オキサジアゾリル)、1, 3, 4-オキサジアゾリル) 等の窒素原子を 1 ないし 3 個含有し、窒素原子及び炭素原子以外に硫黄原子及び酸素原子等から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 2 個含有していてもよい 5 員の複素環基；例えばピリジル (2-, 3-又は 4-ピリジル)、ピリミジニル (2-, 4-又は 5-ピリミジニル)、ピリダジニル (3-又は 4-ピリダジニル)、ピラジニル、トリアジニル (1, 2, 3-, 1, 2, 4-又は 1, 3, 5-トリアジニル)、ピペリジル (2-, 3-又は 4-ピペリジル)、ピペラジニル、ピリダジニル (3-又は 4-ピリダジニル)、ピラ

ジニル、チアジニル (1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル)、チオモルホリニル、モルホリニル、オキサジニル (1, 2-, 1, 3-又は 1, 4-オキサジニル) 等の窒素原子を 1 ないし 3 個含有し、窒素原子及び炭素原子以外に硫黄原子及び酸素原子等から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 2 個含有していてもよい 6 員の複素環基；例えばアゼピニル (1-, 2-, 3-又は 4-アゼピニル)、ジアゼピニル (1-, 2-, 4-又は 5- (1, 3-ジアゼピニル)、1-, 2-又は 5- (1, 4-ジアゼピニル))、オキサゼピニル (1-, 2-, 4-, 5-, 6-又は 7- (1, 3-オキサゼピニル)、1-, 2-, 3-, 5-, 6-又は 7- (1, 4-オキサゼピニル))、チアゼピニル (2-, 3-, 4-, 5-, 6-又は 7- (1, 3-チアゼピニル)、2-, 3-, 4-, 5-, 6-又は 7- (1, 4-チアゼピニル)) 等の窒素原子を 1 ないし 3 個含有し、窒素原子及び炭素原子以外に硫黄原子及び酸素原子等から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 2 個含有していてもよい 7 員の複素環基等が用いられる。

【0008】中でも、塩基性を有し、窒素原子を 1 ないし 3 個 (好ましくは 1 又は 2 個) 含有する 6 員の複素環基 (例えばピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピラジニル等) 等が好ましく、とりわけピリジル、ピリミジニル、ピペリジル、ピペラジニル等が好ましく、ピペリジル (好ましくは 4-ピペリジル) が最も好ましい。

【0009】このような複素環基は置換可能な位置に、例えば (1) C_{1-6} アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、(2) C_{2-6} アルケニル基 (例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル等)、(3) C_{2-6} アルキニル基 (例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等)、(4) C_{3-8} シクロアルキル基 (例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、(5) C_{3-8} シクロアルケニル基 (例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等)、(6) C_{7-12} アラルキル基 (例えばベンジル、フェネチル等のフェニル- C_{1-6} アルキル基等)、(7) C_{6-10} アリール基 (例えばフェニル、ナフチル等)、(8) C_{1-6} アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(9) フェノキシ基、(10) C_{1-6} アルカノイル基 (例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等)、(11) ベンゾイル基、(12) C_{1-6} アルカノイルオキシ基 (例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等)、ベンゾイルオキシ基、(13) カルボキシ基、

【0010】(14) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例

えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、(15) カルバモイル基、チオカルバモイル基、(16) N -モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例えば N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N -プロピルカルバモイル、 N -イソプロピルカルバモイル、 N -ブチルカルバモイル等)、 N -モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(17) N, N -ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例えば N, N -ジメチルカルバモイル、 N, N -ジエチルカルバモイル、 N, N -ジプロピルカルバモイル、 N, N -ジブチルカルバモイル等)、 N, N -ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(18) 環状アミノカルボニル基 (例えば 1-アジリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、 N -メチルピペラジニルカルボニル、チオモルホリノカルボニル、モルホリノカルボニル等の炭素原子と 1 個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでいてもよい 3 ないし 6 員の環状アミノカルボニル基)、(19) ハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(20) ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基 (例えばクロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等の 1 ないし 3 個のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキル等)、(21) オキシ基、(22) アミジノ基、(23) イミノ基、(24) アミノ基、(25) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等)、(26) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等)、

【0011】(27) 3 ないし 6 員の環状アミノ基 (例えばアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、 N -メチルピペラジニル、 N -エチルピペラジニル等の炭素原子と 1 個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでいてもよい 3 ないし 6 員の環状アミノ基)、(28) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) で置換されていてもよい C_{1-6} アルカノイルアミド基

(例えばホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリルアミド等)、(29) ベンツアミド基、(30) カルバモイルアミノ基、チオカルバモイルアミノ基、(31) N - C_{1-6} アルキルカルバモイルアミノ基 (例えば N -メチルカルバモイルアミノ、 N -エチルカルバモイルアミノ、 N -プロピルカルバモイルアミノ、 N -イソプロピルカ

ルバモイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ等)、N-C₁₋₆アルキルチオカルバモイルアミノ基、(32)N,N-ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基(例えばN,N-ジメチルカルバモイルアミノ、N,N-ジエチルカルバモイルアミノ、N,N-ジプロピルカルバモイルアミノ、N,N-ジブチルカルバモイルアミノ等)、N,N-ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイルアミノ基

(33)C₁₋₃アルキレンジオキシ基(例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(34)スルファモイル基、【0012】(35)C₁₋₆アルキルスルファモイル基(例えばN-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等)、(36)ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基(例えばN,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等)、(37)C₁₋₆アルキルチオ基(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(38)C₆₋₁₀アリールチオ基(例えばフェニルチオ等)、(39)C₁₋₆アルキルスルフィニル基(例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等)、(40)C₆₋₁₀アリールスルフィニル基(例えばフェニルスルフィニル等)、(41)C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等)、及び(42)C₆₋₁₀アリールスルホニル基(例えばフェニルスルホニル等)等から選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし2個)の置換基を有していてもよい。

【0013】上記式(I)中、R¹で表される「置換されていてもよいアルキレン基を介して結合していてもよく、置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基」における「アルキレン基」としては、直鎖状のC₁₋₆アルキレン(例、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなど)などが挙げられ、これらのアルキレン基は、置換可能な位置に、(1)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(2)水酸基、(3)オキシ基、(4)C₁₋₆アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(5)アミノ基、(6)C₁₋₆アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等)、(7)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、(8)C₁₋₆アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等)、(9)ハロゲン-C₁₋₆アルキル基(例えばクロロメチル、ブロモエチル、トリフルオロエチル、クロロプロピル等

の1ないし3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル等)、(10)C₁₋₇アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等)、(11)ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基(例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等)、(12)C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基(例えばメトキシメチル、2-エトキシエチル等)、及び(13)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)等から選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし2個)の置換基を有していてもよい。

【0014】R¹で表される「置換されていてもよいアルキレン基を介して結合していてもよく、置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基」としては、式-(CH₂)_n-A[式中、nは0ないし5(好ましくは、0ないし3)の整数を示し、Aは置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基を示す]で表される基などが好ましい。

【0015】上記式(I)中、R¹で表される「プロトン受容基あるいはそれに変換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」における「プロトン受容基」とは、相手からプロトンを受け取る基、すなわちブレンステッドの塩基を示し、例えば、正に荷電し得る窒素原子を含む基等があげられる。さらにプロトン受容基の具体的な例として、それぞれ置換されていてもよいアミノ、アミジノ又はグアニジノ基等、あるいは置換されていてもよいアミノ基を有するアルキル基等があげられる。プロトン受容基としては、(1)それぞれ無置換のアミノ、アミジノ又はグアニジノ基、

(2)C₁₋₄アルキルでそれぞれ置換された2級又は3級のアミノ、アミジノ又はグアニジノ基、(3)C₁₋₄アルキルで置換されていてもよいアミノ基を有するC₁₋₄アルキル等が好ましい。それぞれ置換されていてもよいアミノ、アミジノ又はグアニジノ基の置換基としては、例えば、

(1)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₂₋₆アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等)、C₂₋₆アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシル等)、C₃₋₆シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-インデニル、2-アントリル等、特にフェニル基)、C₇₋₁₆アラルキル基(例えば、ベン

ジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等、特にベンジル基)等の鎖状又は環状の炭化水素基;

(2) 1~2個のC₁₋₄アルキルで置換されてもよいカルバモイルオキシ(例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニルオキシ等)、1~2個のC₁₋₄アルキルで置換されてもよいチオカルバモイルオキシ、C₂₋₅アルカノイルオキシ(例えば、ピバロイルオキシ等)又は5ないし6員の複素環基(例えば、2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、1-, 2-又は3-ピロリル、1-, 2-, 又は3-ピロリジニル、2-, 4-又は5-オキサゾリル、2-, 4-又は5-チアゾリル、3-, 4-又は5-ピラゾリル、2-, 4-又は5-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1H-又は2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-, 3-又は4-ピリジル、N-オキシド-2-, 3-又は4-ピリジル、2-, 4-又は5-ピリミジニル、N-オキシド-2-, 4-又は5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-又は4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-又は4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、好ましくは、ピロリジン-1-イル、モルホリン等)で置換されたC₁₋₄アルキル基(例えば、メチル等);

(3) C₂₋₈アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、n-オクチルオキシカルボニル等); (4) C₁₋₈アルキルアミノカルボニル(例えば、n-ヘキシルアミノカルボニル、n-オクチルアミノカルボニル等);

(5) C₂₋₈アルコキシカルボニルオキシ(例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ、ペンチルオキシカルボニルオキシ、n-ヘキシルオキシカルボニルオキシ、n-オクチルオキシカルボニルオキシ等、好ましくはメトキシカルボニルオキシ等);

(6) 5ないし6員の複素環基(例えば、2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、1-, 2-又は3-ピロリル、1-, 2-又は3-ピロリジニル、2-, 4-又は5-オキサゾリル、2-, 4-又は5-チアゾリル、3-, 4-又は5-ピラゾリル、2-, 4-又は5-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-

トリアゾリル、1H-又は2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-, 3-又は4-ピリジル、N-オキシド-2-, 3-又は4-ピリジル、2-, 4-又は5-ピリミジニル、N-オキシド-2-, 4-又は5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-又は4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-又は4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、好ましくは、テトラヒドロフラン-2-イル等)等があげられる。また、アミノ、アミジノ又はグアニジノ基への置換基が2つ以上存在する場合、互いに結合して5又は6員の複素環(ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、イミダゾリン等)を形成していてもよい。前記した「置換されていてもよいアミノ基を有するアルキル基」における「置換されていてもよいアミノ基」としては、上記の「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。また、前記した「置換されていてもよいアミノ基を有するアルキル基」における「アルキル基」としては、C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)などが挙げられる。

【0016】上記式(I)中、R¹で表される「プロトン受容基あるいはそれに変換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリアルカルボニル基」における「プロトン受容基に変換し得る基」としては、生体内にてプロトン受容基に変換し、生理的に活性な遊離のプロトンを受容しうる基が望ましい。このような基としては、(1) 酸素原子上に置換基を有していてもよいアミドキシム基〔置換基の具体的な例として、(a)低級(C₁₋₄)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル等)、(b)アシル(例えば、C₂₋₅アルカノイル(例えばピバロイル等)、ベンゾイル等)、(c)低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、(d)低級(C₁₋₄)アルキルチオカルボニル(例えばメチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル等)、(e)アシルオキシカルボニル(例えば、C₂₋₅アルカノイルオキシカルボニル(例えばピバロイルオキシカルボニル等)、ベンゾイルオキシカルボニル等)、(f)それぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₂アリアルオキシカルボニル(例えばフェノキシカルボニル等)又はC₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル(例えばベンジルオキシカルボニル等)〕(置換基の具体的な例としてシアノ、ニトロ、アミノ、低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカル

ルボニル等)、低級(C₁₋₄)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル等)、低級(C₁₋₄)アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、モノ及びジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ等)、ヒドロキシ、アミド又は低級(C₁₋₄)アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ等)等があげられる)、(g)置換基を有していてもよいC₆₋₁₂アリールカルボニル基(例えばフェニルカルボニル等)(置換基の具体的な例として低級(C₁₋₄)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル等)、低級(C₁₋₄)アルケニル(例えばビニル、アリル等)又は低級(C₁₋₄)アルキニル(例えばエチニル等)等があげられる)、又は(h)置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいチオカルバモイル基(置換基の具体的な例としてシアノ、ニトロ、アミノ、低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、低級(C₁₋₄)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル等)、低級(C₁₋₄)アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、モノ及びジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ等)、ヒドロキシ、アミド又は低級(C₁₋₄)アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ等)等があげられる)等があげられる)、(2)それぞれ置換基を有していてもよいオキサジアゾリル又はチアジアゾリル基[ここで置換基として(a)オキソ、(b)チオキソ、(c)ヒドロキシ、(d)アミノ、(e)モノ及びジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ等)、(f)ハロゲン(例えばフッ素、臭素、塩素等)、(g)シアノ、(h)アジド、(i)ハロゲンで置換されてもよい低級(C₁₋₄)アルキル(例えばトリフルオロメチル等)、(j)低級(C₁₋₄)アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、(k)低級(C₁₋₄)アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ等)、(l)低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、(m)モノ又はジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ等)、(n)低級(C₁₋₄)アルキルカルバモイルまたは低級(C₁₋₄)アルキルチオカルバモイル(例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(o)置換基を有していてもよいC₆₋₁₂アリール基(例えばフェニル等)(置換基の具体的な例としてシアノ、ニトロ、アミノ、低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、低級(C₁₋₄)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル等)、低級(C₁₋₄)アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポ

キシ等)、モノ及びジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ等)、ヒドロキシ、アミド又は低級(C₁₋₄)アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ等)等があげられる)、又は(p)置換基を有していてもよいC₇₋₁₄アラルキル基(例えばベンジル等)(置換基の具体的な例としてシアノ、ニトロ、アミノ、低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、低級(C₁₋₄)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル等)、低級(C₁₋₄)アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、モノ及びジ低級(C₁₋₄)アルキルアミノ(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ等)、ヒドロキシ、アミド又は低級(C₁₋₄)アルキルチオ(例えばメチルチオ、エチルチオ等)等があげられる)等があげられる]等があげられ、置換基を有していてもよいオキサジアゾリル又はチアジアゾリル基のうち、それぞれ置換基を有してもよい1,2,4-オキサジアゾール-3-イル又は1,2,4-チアジアゾール-3-イル基が好ましい。また、置換基がオキソ又はチオキソである場合、ケト形あるいはエノール形のいずれであってもよい。上記のアミドオキシム基又はオキサジアゾリル又はチアジアゾリル基の置換基としての置換基を有していてもよいC₆₋₁₂アリールオキシカルボニル又はC₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₂アリール基又は置換基を有していてもよいC₇₋₁₄アラルキル基の中ではそれぞれシアノ、ニトロ、低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル又は低級(C₁₋₄)アルコキシによって置換されたものが好ましい。上記のアミドオキシム基の置換基としての置換基を有していてもよいC₆₋₁₂アリールカルボニル基のうち水素原子又は低級(C₁₋₄)アルキルで置換されたものが好ましい。

【0017】プロトン受容基に変換し得る基として、より具体的には5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル基、5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-チオキソ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル基、4-メチル-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、4-エチル-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、4-プロピル-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-エトキシカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-カルバモイル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-チオカルバモイル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-シアノ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-トリ

フルオロメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-アミノ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-プロピルアミノ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-メチルチオ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-アジド-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル基、アミノ(メトキシカルボニルオキシイミノ)メチル基、アミノ(エトキシカルボニルオキシイミノ)メチル基、アミノ(n-プロピルオキシカルボニルオキシイミノ)メチル基、アミノ(ベンジルオキシカルボニルオキシイミノ)メチル基、アミノ(p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシイミノ)メチル基、アミノ(p-ニトロフェニルオキシカルボニルオキシイミノ)メチル基、アミノ(p-ニトロベンゾイルオキシカルボニルオキシイミノ)メチル基、アミノ(メトキシイミノ)メチル基、アミノ(カルバモイルオキシイミノ)メチル基、アミノ(チオカルバモイルオキシイミノ)メチル基、アミノ(メチルカルバモイルオキシイミノ)メチル基、アミノ(メチルチオカルバモイルオキシイミノ)メチル基、アミノ(エチルカルバモイルオキシイミノ)メチル基、アミノ(n-プロピルカルバモイルオキシイミノ)メチル基、アミノ(n-ブチルカルバモイルオキシイミノ)メチル基等があげられる。

【0018】中でも5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基、5-エトキシカルボニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-シアノ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-トリフルオロメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、アミノ(メトキシカルボニルオキシイミノ)メチル基、アミノ(カルバモイルオキシイミノ)メチル基、アミノ(メチルカルバモイルオキシイミノ)メチル基、アミノ(エチルカルバモイルオキシイミノ)メチル基が好ましい。上記式(I)中、R¹で表される「プロトン受容基あるいはそれに変換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」が「プロトン受容基に変換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」である化合物(I)又はその塩は、経口剤として有利に用いられる。

【0019】上記式(I)中、R¹で表される「プロトン受容基あるいはそれに変換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」が「プロトン受容基あるいはそれに変換し得る基」以外にさらに有していてもよい置換基としては、例えば(1)C₁₋₆アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、(2)C₃₋₈シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、(3)C₂₋₆アルケニル基(例えばビニル、アリル、

2-ブテニル、3-ブテニル等)、(4)C₂₋₆アルキニル基(例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等)、(5)C₃₋₈シクロアルケニル基(例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等)、(6)C₆₋₁₀アリール基(例えばフェニル、ナフチル等)、(7)C₇₋₁₂アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のフェニル-C₁₋₆アルキル等)、(8)ニトロ基、(9)オキシ基、(10)チオキシ基、(11)シアノ基、(12)カルバモイル基、チオカルバモイル基、(13)カルボキシ基、(14)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、(15)スルホ基、(16)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(17)C₁₋₄アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(18)C₆₋₁₀アリールオキシ基(例えばフェノキシ等)、(19)C₁₋₆アルキルチオ基(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(20)C₆₋₁₀アリールチオ基(例えばフェニルチオ等)、(21)C₁₋₆アルキルスルフィニル基(例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等)、(22)C₆₋₁₀アリールスルフィニル基(例えばフェニルスルフィニル等)、(23)C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等)、(24)C₆₋₁₀アリールスルホニル基(例えばフェニルスルホニル等)、(25)アミノ基、(26)アシルアミノ基(例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノのC₁₋₆アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、(27)モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(28)C₃₋₈シクロアルキルアミノ基(例えばシクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等)、(29)C₆₋₁₀アリールアミノ基(例えばアニリン等)、(30)C₁₋₆アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルカノイル等)、(31)C₆₋₁₀アリールカルボニル基(例えばベンゾイル等)、及び(32)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし6員複素環基(例えばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、

ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピラニル、オキサジニル等)等から選ばれる1ないし5個(好ましくは1ないし2個)の置換基などが挙げられるが、 R^1 で表される「プロトン受容基あるいはそれに交換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」としては「プロトン受容基あるいはそれに交換し得る基」以外にさらに置換基を有していないアリールカルボニル基が好ましい。

【0020】上記式(I)中、 R^1 で表される「プロトン受容基あるいはそれに交換し得る基を有し、さらに置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」における「アリールカルボニル基」としては、 C_{6-14} アリールカルボニル基(例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アントリル等がカルボニル基に結合した基)などが挙げられるが、なかでも C_{6-10} アリールカルボニル基が好ましく、とりわけベンゾイル基が好ましい。 R^1 としては、(1)式 $-(CH_2)_n-A$ (式中、Aは置換されていてよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基(好ましくは塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基、さらに好ましくは塩基性を有する6員含窒素複素環基)を、nは0ないし5の整数(好ましくは0ないし3の整数)を示す)で表される基または(2)置換されていてよいアミノ基を有するアルキル基、置換されていてよいアミノ基、置換されていてよいアミジノ基、置換されていてよいグアニジノ基、置換されていてよいアミドキシム基、置換されていてよいオキサジアゾリル基および置換されていてよいチアジ

アゾリル基から選ばれる置換基を有するベンゾイル基などが好ましい。

【0021】上記式(I)中、 R^2 で表される「置換されていてよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば

(1) C_{1-10} アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、好ましくは C_{1-6} アルキル基；

(2) C_{2-10} アルケニル基(例えばビニル、アリル、2-メタリル、3-メタリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル等)、好ましくは C_{2-6} アルケニル基；

(3) C_{2-10} アルキニル基(例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル、1-オクテニル等)、好ましくは C_{2-6} アルキニル基；

(4) C_{3-8} シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)；

(5) C_{3-8} シクロアルケニル基(例えばシクロプロペン、シクロペンテン、シクロヘキセン等)；

(6) C_{6-18} アリール基(例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アントリル、フェナントリル等)、好ましくは C_{6-10} アリール基(例えばフェニル、ナフチル等)；

(7) C_{7-16} アラルキル基(例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル、o-, m-またはp-メチルベンジル、o-, m-またはp-エチルベンジル、o-, m-またはp-イソプロピルベンジル、o-, m-またはp-tert-ブチルベンジル、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-または3,5-ジメチルベンジル、2,3,4-, 3,4,5-または2,4,6-トリメチルベンジル、5-イソプロピル-2-メチルベンジル、2-イソプロピル-5-メチルベンジル、2-メチル-5-tert-ブチルベンジル、2,4-, 2,5-または3,5-ジイソプロピルベンジル、3,5-ジ-tert-ブチルベンジル、1-(2-メチルフェニル)エチル、1-(3-メチルフェニル)エチル、1-(4-メチルフェニル)エチル、1-(2-イソプロピルフェニル)エチル、1-(3-イソプロピルフェニル)エチル、1-(4-イソプロピルフェニル)エチル、1-(2-tert-ブチルフェニル)エチル、1-(4-tert-ブチルフェニル)エチル、1-(2-イソプロピル-4-メチルフェニル)エチル、1-(4-イソプロピル-2-メチルフェニル)エチル、1-(2,4-ジメチルフェニル)エチル、1-(2,5-ジメチルフェニル)エチル、1-(3,5-ジメチルフェニル)エチル、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)エチル等)、好ましくは C_{7-12} アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のフェニル- C_{1-6} アルキル等)等が用いられる。

【0022】上記した(1) C_{1-10} アルキル基、(2) C_{2-10} アルケニル基、(3) C_{2-10} アルキニル基、

(4) C_{3-8} シクロアルキル基および(5) C_{3-8} シクロアルケニル基は、それぞれ置換可能な位置に、例えば(i) (a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、(d) C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ヘキシルオキシ等)および(e)ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)等から選ばれた置換基1ないし4個で置換されていてよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル、プロピル等)、(2) 1ないし2個の C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてよいアミノ基、(3) C_{1-7} アシルアミノ基(例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等の C_{1-6} アルカノイルアミノ、ベンゾ

イアミノル等)、(4)ヒドロキシ基、(5)カルボキシ基、(6)ニトロ基、(7)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(8)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、(9)C₁₋₇アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等)、(10)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、及び(11)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、及び(12)オキシ基、等から選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし2個)の置換基を有していてもよい。

【0023】上記した(6)アリール基および(7)アラルキル基は、置換可能な位置に、例えば(1)(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、(d)C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ヘキシルオキシ等)および(e)ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)等から選ばれた置換基1ないし4個で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)、(2)1ないし2個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよいアミノ基、(3)C₁₋₇アシルアミノ基

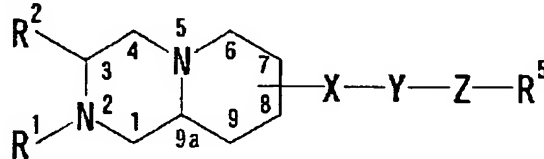
(例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC₁₋₆アルカノイルアミノ、ベンゾイアミノル等)、(4)ヒドロキシ基、(5)カルボキシ基、(6)ニトロ基、(7)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(8)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、(9)C₁₋₇アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等)、(10)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、及び(11)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)等から選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし2個)の置換基を有していてもよい。

【0024】R²としては、水素原子または置換されていてもよいアラルキル基が好ましく、なかでも、水素原子または置換されていてもよいC₇₋₁₂アラルキル基が好

ましく、とりわけ、水素原子またはC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル-C₁₋₆アルキルが好ましい。

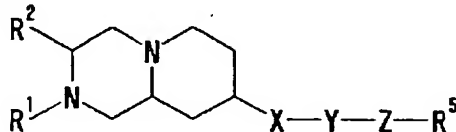
【0025】上記式(I)中、Xは(1)結合手または(2)式-X¹-CH₂CO-[X¹は結合手、-O-、-S-または-NH-を示す]で表される基を示し、なかでも、式-X¹-CH₂CO-[X¹は結合手、-O-、-S-または-NH-(好ましくは結合手)を示す]で表される基が好ましい。上記式(I)中、Yは(1)-NH-または(2)-O-を示し、なかでも、-NH-が好ましい。また、Yが-O-である化合物は、Yが-NH-である化合物の合成中間体としても有用である。上記式(I)中、式-X-Y-Z-R⁵で表される基は、式

【化6】



で表されるオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン骨格中の6~9位の何れの位置に置換していてもよいが、式-X-Y-Z-R⁵で表される基がオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン骨格の8位に置換し、化合物(I)が式

【化7】



で表される構造を有することが好ましい。また、XとYとの好ましい組み合わせとしては、例えば、式-X-Y-Zで表される基が、式-X¹-CH₂CO-NH-Z-(X¹は結合手、-O-、-S-または-NH-(好ましくは結合手)を示す)または式-O-Zで表される基を示す場合などが挙げられる。

【0026】上記式(I)中、Zは置換されていてもよいアルキレン基を示す。Zで表される「置換されていてもよいアルキレン基」における「アルキレン基」としては、直鎖状のC₁₋₆アルキレン(例、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなど)などが挙げられるが、なかでも、直鎖状のC₁₋₃アルキレンが好ましく、とりわけ、メチレン、ジメチレンなどが好ましい。これらのアルキレン基は、置換可能な位置に、(1)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(2)水酸基、(3)オキシ基、(4)C₁₋₆アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソ

プトキシ、sec-プトキシ、tert-プトキシ等)、(5)置換されていてもよいアミノ基、(6)置換されていてもよい炭化水素基、(7)置換されていてもよい複素環基、(8)C₁₋₇アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオンル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等)、及び(9)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プトキシカルボニル、イソプトキシカルボニル、sec-プトキシカルボニル、tert-プトキシカルボニル等)等から選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし2個)の置換基を有していてもよい。

【0027】Zで表される「置換されていてもよいアルキレン基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、1-、2-又は3-ピロリル、1-、2-、又は3-ピロリジニル、2-、4-又は5-オキサゾリル、2-、4-又は5-チアゾリル、2-、4-又は5-イソキサゾリル、2-、4-又は5-インチアゾリル、3-又は5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、3-又は5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,3,4-チアジアゾリル、4-又は5-(1,2,3-チアジアゾリル)、1,2,5-チアジアゾリル、3-、4-又は5-ピラゾリル、2-、4-又は5-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-又は2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基;例えば2-、3-又は4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-又は4-ピリジル、2-、4-又は5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-又は5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オクソイミダジニル、ジオキソトリアジニル、ピロリニジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-又は4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-又は4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基;ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル、トリアゾロ[4,5-b]ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ

原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基(好ましくは、上記5員環基あるいは6員環基とベンゼン環との縮合環基、または上記5員環基あるいは6員環基の任意2個からなる縮合環基);等が挙げられる。

【0028】このような複素環基は、置換可能な位置に、例えば、(1)C₁₋₆アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、(2)C₂₋₆アルケニル基(例えばビニル、1-メチルビニル、1-プロペニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル等)、(3)C₂₋₆アルキニル基(例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、プロパルギル、3-ヘキシニル等)、(4)C₃₋₈シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、(5)C₃₋₈シクロアルケニル基(例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等)、(6)C₆₋₁₀アリール基(例えばフェニル、ナフチル等)、(7)C₇₋₁₂アラールキル基(例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等のフェニル-C₁₋₆アルキル等)、(8)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プトキシ、イソプトキシ、sec-プトキシ、tert-プトキシ等)、(9)フェノキシ基、(10)C₁₋₆アルカノイル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオンル、ブチリル、イソブチリル等)、(11)ベンゾイル基、(12)C₁₋₆アルカノイルオキシ基(例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオンルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等)、(13)ベンゾイルオキシ基、(14)カルボキシ基、(15)C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プトキシカルボニル、イソプトキシカルボニル、sec-プトキシカルボニル、tert-プトキシカルボニル等)、(16)カルバモイル基、チオカルバモイル基、(17)N-C₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基(例えばN-メチルカルバモイルアミノ、N-エチルカルバモイルアミノ、N-プロピルカルバモイルアミノ、N-イソプロピルカルバモイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ等)、N-C₁₋₆アルキルチオカルバモイルアミノ基、(18)N、N-ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基(例えばN、N-ジメチルカルバモイルアミノ、N、N-ジエチルカルバモイルアミノ、N、N-ジプロピルカルバモイルアミノ、N、N-ジブチルカルバモイルアミノ等)、N、N-ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイルアミノ基、(19)環状アミノカルボニル基(例えば1-アチリジニルカルボニル、1-アジリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、N-メチルピペラジニルカルボニル、チオモルホリノカルボニル、モルホリノカルボニル等の炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ

を 1 ないし 3 個含んでいてもよい 3 ないし 6 員の環状アミノカルボニル基)、(20)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(21)ハロゲン-C₁₋₆アルキル基(例えばクロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等の 1 ないし 3 個のハロゲンで置換された C₁₋₆アルキル等)、(22)オキソ基、(23)アミジノ基、(24)イミノ基、(25)アミノ基、(26)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等)、(27)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等)、(28)3 ないし 6 員の環状アミノ基(例えばアチリジニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の炭素原子と 1 個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでいてもよい 3 ないし 6 員の環状アミノ基)、(29)1 ないし 3 個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい C₁₋₆アルカノイルアミド基(例えばホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリルアミド等)、(30)ベンツアミド基、(31)カルバモイルアミノ基、(32)チオカルバモイルアミノ基、(33)N-C₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基(例えば N-メチルカルバモイルアミノ、N-エチルカルバモイルアミノ、N-プロピルカルバモイルアミノ、N-イソプロピルカルバモイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ等)、N-C₁₋₆アルキルチオカルバモイルアミノ基、(34)N,N-ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルアミノ基(例えば N,N-ジメチルカルバモイルアミノ、N,N-ジエチルカルバモイルアミノ、N,N-ジプロピルカルバモイルアミノ、N,N-ジブチルカルバモイルアミノ等)、N,N-ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイルアミノ基、(35)C₁₋₃アルキレンジオキシ基(例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(36)ヒドロキシ基、(37)エポキシ基、(38)ニトロ基、(39)シアノ基、(40)メルカプト基、(41)スルホ基、(42)スルフィノ基、(43)ホスホノ基、(44)ジヒドロキシボリール基、(45)スルファモイル基、(46)C₁₋₆アルキルスルファモイル基(例えば N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等)、(47)ジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基(例えば N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等)、(48)C₁₋₆アルキルチオ基

(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(49)C₆₋₁₀アリールチオ基(例えばフェニルチオ等)、(50)C₁₋₆アルキルスルフィニル基(例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等)、(51)C₆₋₁₀アリールスルフィニル基(例えばフェニルスルフィニル等)、(52)C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等)、及び(53)C₆₋₁₀アリールスルホニル基(例えばフェニルスルホニル等)等から選ばれた 1 ないし 5 個(好ましくは 1 ないし 2 個)の置換基を有していてもよい。

【0029】Zで表される「置換されていてもよいアルキレン基」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば

(1) C₁₋₁₀アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、好ましくは C₁₋₆アルキル基；

(2) C₂₋₁₀アルケニル基(例えばビニル、アリル、2-メタリル、3-メタリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル等)、好ましくは C₂₋₆アルケニル基；

(3) C₂₋₁₀アルキニル基(例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル、1-オクテニル等)、好ましくは C₂₋₆アルキニル基；

(4) C₃₋₈シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)；

(5) C₃₋₈シクロアルケニル基(例えばシクロプロベニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等)；

(6) C₆₋₁₈アリール基(例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アントリル、フェナントリル等)、好ましくは C₆₋₁₀アリール基(例えばフェニル、ナフチル等)；

(7) C₇₋₁₆アラルキル基(例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル、o-, m-または p-メチルベンジル、o-, m-または p-エチルベンジル、o-, m-または p-イソプロピルベンジル、o-, m-または p-tert-ブチルベンジル、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-または 3,5-ジメチルベンジル、2,3,4-, 3,4,5-または 2,4,6-トリメチルベンジル、5-イソプロピル-2-メチルベンジル、2-イソプロピル-5-メチルベンジル、2-メチル-5-tert-ブチルベンジル、2,4-, 2,5-または 3,5-ジイソプロピルベンジル、3,5-ジ-tert-ブ

チルベンジル、1-(2-メチルフェニル)エチル、1-(3-メチルフェニル)エチル、1-(4-メチルフェニル)エチル、1-(2-イソプロピルフェニル)エチル、1-(3-イソプロピルフェニル)エチル、1-(4-イソプロピルフェニル)エチル、1-(2-tert-ブチルフェニル)エチル、1-(4-tert-ブチルフェニル)エチル、1-(2-イソプロピル-4-メチルフェニル)エチル、1-(4-イソプロピル-2-メチルフェニル)エチル、1-(2,4-ジメチルフェニル)エチル、1-(2,5-ジメチルフェニル)エチル、1-(3,5-ジメチルフェニル)エチル、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)エチル等)、好ましくはC₇₋₁₂アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のフェニル-C₁₋₆アルキル等)等が用いられる。

【0030】上記した(1)C₁₋₁₀アルキル基、(2)C₂₋₁₀アルケニル基、(3)C₂₋₁₀アルキニル基、(4)C₃₋₈シクロアルキル基および(5)C₃₋₈シクロアルケニル基は、それぞれ置換可能な位置に、例えば(1)(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、(d)C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ヘキシルオキシ等)および(e)ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)等から選ばれた置換基1ないし4個で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)、(2)1ないし2個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよいアミノ基、(3)C₁₋₇アシルアミノ基(例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC₁₋₆アルカノイルアミノ、ベンゾイアミノ等)、(4)ヒドロキシ基、(5)カルボキシ基、(6)ニトロ基、(7)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(8)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、(9)C₁₋₇アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等)、(10)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、(11)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(12)オキソ基、及び(13)置換されていてもよい複素環基等から選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし2個)の置換基を有していてもよい。上記(13)置換されていてもよい複素環基の具体例としては、Zで表される「置換されていてもよいアルキレン

基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

【0031】上記した(6)アリアル基および(7)アラルキル基は、置換可能な位置に、例えば(1)(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、(d)C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ヘキシルオキシ等)および(e)ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)等から選ばれた置換基1ないし4個で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)、(2)1ないし2個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよいアミノ基、(3)C₁₋₇アシルアミノ基(例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC₁₋₆アルカノイルアミノ、ベンゾイアミノ等)、(4)ヒドロキシ基、(5)カルボキシ基、(6)ニトロ基、(7)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(8)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、(9)C₁₋₇アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等)、(10)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、及び(11)ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)等から選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし2個)の置換基を有していてもよい。

【0032】Zで表される「置換されていてもよいアルキレン基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、置換されていてもよい炭化水素基およびアシル基から選ばれた置換基1~2個を有していてもよいアミノ基などが挙げられる。Zで表される「置換されていてもよいアルキレン基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば(1)C₁₋₆アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、(2)C₂₋₆アルケニル基(例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル等)、(3)C₂₋₆アルキニル基(例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等)、(4)C₃₋₈シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、(5)C₃₋₈シクロアルケニル基(例えばシクロブ

ロベニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等)、
(6) C₆₋₁₀アリール基 (例えばフェニル、ナフチル
等)、(7) C₇₋₁₂アラルキル基 (例えばベンジル、フェ
ネチル等のフェニル-C₁₋₆アルキル等) 等が用いられ
る。

【0033】このような炭化水素基は置換可能な位置
に、例えば(1)ニトロ基、(2)水酸基、(3)オキシ基、(4)
チオキシ基、(5)シアノ基、(6)カルバモイル基、チオカ
ルバモイル基、(7)カルボキシ基、(8) C₁₋₆アルコキ
シ-カルボニル基 (例えばメトキシカルボニル、エトキ
シカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシ
カルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボ
ニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカル
ボニル等)、(9)ハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、
臭素、ヨウ素等)、(10) C₁₋₆アルコキシ基 (例えばメ
トキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブト
キシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ
等)、(11)フェノキシ基、(12)ハロゲンフェノキシ基
(例えばo-、m-又はp-クロロフェノキシ、o-、
m-又はp-ブロモフェノキシ等の1ないし3個のハロ
ゲンで置換されたフェノキシ等)、(13) C₁₋₆アルキル
チオ基 (例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチ
オ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ
等)、(14)フェニルチオ基、(15) C₁₋₆アルキルスルフ
イニル基 (例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィ
ニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル
等)、(16) C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例えばメチル
スルホニル、エチルスルホニル等、プロピルスルホニ
ル、ブチルスルホニル) 、

【0034】(17)アミノ基、(18) C₁₋₆アシルアミノ基
(例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC
1-6アルカノイルアミノ等)、(19)モノ-又はジ- C₁₋₆
アルキルアミノ基 (例えばメチルアミノ、エチルアミ
ノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミ
ノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(20) C₁₋₆
アシル基 (例えばホルミル、アセチル等のC₁₋₆アルカ
ノイル等)、(21)ベンゾイル基、(22) (a)ハロゲン原子
(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(b) C₁₋₆アル
キル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロ
ピル等) 及び(c)ハロゲンフェノキシ基 (例えばo-、
m-又はp-クロロフェノキシ、o-、m-又はp-ブ
ロモフェノキシ等の1ないし3個のハロゲンで置換され
たフェノキシ等) 等から選ばれた1ないし4個の置換基
を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原
子及び酸素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3
個含む5ないし6員複素環基 (例えばピロリル、ピラゾ
リル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピロリジニル、ピ
ロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾ
リジニル、ピラゾリニル、チエニル、チアゾリル、イン
チアゾリル、チアジアゾリル、フリル、オキサゾリル、

イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリ
ミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、
ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピラジニ
ル、チアジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピ
ラニル、オキサジニル等)、及び(23)ハロゲン-C₁₋₆
アルキル基 (例えばジフルオロメチル、トリフルオロメ
チル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等の1ない
し3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル等) 等
から選ばれた1ないし5個 (好ましくは1ないし4個)
の置換基を有していてもよいほか、炭化水素基がC₁₋₆
アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプ
ロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブ
チル等) 又はC₃₋₈シクロアルキル基 (例えばシクロプロ
ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシ
ル等) を置換基として1ないし4個有していてもよい。

【0035】Zで表される「置換されていてもよいアル
キレン基」における置換基としての「置換されていても
よいアミノ基」が置換基として有していてもよい「アシ
ル基」としては、置換されていてもよいカルボン酸、置
換されていてもよいオキシカルボン酸、置換されていて
もよいスルホン酸、置換されていてもよいスルフィン酸
等から由来するアシル基等が挙げられ、例えば式
R⁶CO-、R⁷OCO-、R⁸SO₂-又はR⁹SO-
〔式中、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は、それぞれ置換されて
いてもよい炭化水素基又は複素環基を示す。〕で表され
る基等が挙げられる。上記式において、R⁶、R⁷、R⁸
及びR⁹はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基又
は複素環基を示す。R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹で示される
「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記し
たZで表される「置換されていてもよいアルキレン基」
における置換基としての「置換されていてもよい炭化水
素基」と同様のものが用いられる。R⁶、R⁷、R⁸及び
R⁹で示される「置換されていてもよい複素環基」とし
ては、前記したZで表される「置換されていてもよいアル
キレン基」における置換基としての「置換されていても
よい複素環基」と同様のものが用いられる。Zで表され
る「置換されていてもよいアルキレン基」における置
換基としての「置換されていてもよいアミノ基」として
は、アシル基で置換されていてもよいアミノ基が好まし
く、なかでも、式 R⁸SO₂-〔式中、R⁸は前記と同
意義を示す。〕で表される基で置換されていてもよいア
ミノ基が好ましい。

【0036】式-Z-R⁵で表される基としては、式-
CH₂-R⁵または式-CHR³CHR⁴-R⁵ (式中、R³
は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置
換されていてもよい複素環基を、R⁴は水素原子または
置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基な
どが好ましい。上記式中、R³で示される「置換されて
いてもよい炭化水素基」としては、前記したZで表され
る「置換されていてもよいアルキレン基」における置換

基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。上記式中、 R^3 で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、前記したZで表される「置換されていてもよいアルキレン基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。上記式中、 R^4 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記したZで表される「置換されていてもよいアルキレン基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが用いられる。上記式中、 R^3 としては水素原子が好ましく、 R^4 としては水素原子またはアシル基で置換されたアミノ基が好ましく、式-NH-SO₂-R⁸（式中、R⁸は前記と同意義を示す）で表される基がさらに好ましい。

【0037】上記式(I)中、 R^5 はエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。 R^5 で示される「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、カルボキシル基又は化合物(I)がプロドラッグとして投与され、生体内で生理的に活性化化合物に変わり得る基が好ましく、例えば式-CO-R¹⁰（式中、R¹⁰は水酸基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルケニルオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す）で表される基等が用いられる。

【0038】 R^{10} で示される「置換されていてもよいアルコキシ基」における「アルコキシ基」としては、C₁₋₆アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）などが挙げられ、「置換されていてもよいアルケニルオキシ基」における「アルケニルオキシ基」としては、C₂₋₈アルケニルオキシ基（例えばアリルオキシ、ブテニルオキシ等）などが挙げられ、「置換されていてもよいアラルキルオキシ基」における「アラルキルオキシ基」としては、C₇₋₁₂アラルキルオキシ基（例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ等のフェニル-C₁₋₆アルキルオキシ基等）などが挙げられる。これらの「アルコキシ基」、「アルケニルオキシ基」および「アラルキルオキシ基」は、それぞれ置換可能な位置に、例えば(1)ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、

(2)水酸基、(3)オキソ基、(4)C₁₋₆アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）、(5)アミノ基、(6)C₁₋₆アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等）、(7)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等）、(8)C₁₋₆アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等）、(9)ハロゲン-C₁₋₆アルキル基（例えばクロロメチル、ブロモエチル、トリフルオロエチル、クロロプロ

ピル等の1ないし3個のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル等）、(10)C₁₋₇アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルカノイル、ベンゾイル等）、(11)ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基（例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等）、(12)C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基（例えばメトキシメチル、2-エトキシエチル等）、及び(13)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）等から選ばれた1ないし5個（好ましくは1ないし2個）の置換基を有していてもよい。

【0039】 R^{10} で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては例えば-NR¹¹R¹²等が挙げられる。NR¹¹R¹²において、R¹¹とR¹²はそれぞれ同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル等）、C₂₋₈アルケニル基（例えばアリル、2-ブテニル、3-ペンテニル等）又はC₇₋₁₂アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等のフェニル-C₁₋₆アルキル等）を示す。ここで、アラルキル基中のアリール基（例えばフェニル基）は、ニトロ基、ハロゲン原子（例えば塩素、フッ素、臭素等）、C₁₋₆アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等）及びC₁₋₆アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等）等から選ばれた1又は2個で置換されていてもよい。

【0040】又、本発明化合物(I)をプロドラッグタイプの経口剤にする場合には、 R^{10} としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基（例えばアミノ、N-C₁₋₆アルキルアミノ、N,N-ジC₁₋₆アルキルアミノ等）又は置換されていてもよいアルコキシ基（例えば(A)水酸基、置換されていてもよいアミノ基（例えばアミノ、N-C₁₋₆アルキルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のN,N-ジC₁₋₆アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等の3〜6員環状アミノ等）、ハロゲン原子（例えば塩素、フッ素、臭素等）、C₁₋₆アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、C₁₋₆アルキルチオ基（例えばメチルチオ等）、C₁₋₆アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、プロピリデン基、3-フタリジリデン基、置換されていてもよいアミノカルボニル基（例えばアミノカルボニル等）及び置換されていてもよいジオキサソレニル基（例えば5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキサラン-4-イル等）から選ばれた1ないし3個で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(B)式-OCH(R¹³)OCOR¹⁴〔式中、R¹³は水素原子、直鎖若しくは分枝

状のC₁₋₆アルキル基又はC₅₋₇シクロアルキル基を、R¹⁴は(a)直鎖若しくは分枝状のC₁₋₆アルキル基、(b)C₂₋₈アルケニル基、(c)C₅₋₇シクロアルキル基、(d)C₅₋₇シクロアルキル基又は置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基で置換されたC₁₋₃アルキル基、(e)C₅₋₇シクロアルキル基又は置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基で置換されたC₂₋₃アルケニル基、(f)置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、(g)直鎖若しくは分枝状のC₁₋₆アルコキシ基、(h)直鎖若しくは分枝状のC₂₋₈アルケニルオキシ基、(i)C₅₋₇シクロアルキルオキシ基、(j)C₅₋₇シクロアルキル基又は置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基で置換されたC₁₋₃アルコキシ基、(k)C₅₋₇シクロアルキル基又は置換されていてもよいアリール基で置換されたC₂₋₃アルケニルオキシ基、あるいは(1)置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基を示す。ここで、R¹⁴におけるアリール部分は、ハロゲン原子(例えば塩素、フッ素、臭素等)、C₁₋₆アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等)、ニトロ基などの置換基1ないし3個で置換されていてもよい。]で表される基など)を導入するのが好ましい。

【0041】R¹³で示される「直鎖若しくは分枝状のC₁₋₆アルキル基」としては例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等を、「C₅₋₇シクロアルキル基」としては例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が用いられる。R¹⁴は具体的には、上記(a)としては直鎖若しくは分枝状のC₁₋₆アルキル基(例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等)、上記(b)としてはC₂₋₈アルケニル基(例えばビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル等)、上記(c)としてはC₅₋₇シクロアルキル基(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)又は置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基(例えばフェニル等)で置換されたC₁₋₃アルキル基(例えばベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等)、上記(e)としてはC₅₋₇シクロアルキル基(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)又は置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基(例えばフェニル等)で置換されたC₂₋₃アルケニル基(例えばシンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル等のアルケニル部を持つもの等)、上記(f)としては置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基(例えばフェニル、p-トリル、ナフチル等)、上記(g)としては直鎖若しくは分枝状のC₁₋₆アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキ

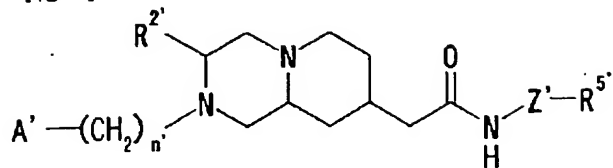
シ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ等)、上記(h)としては直鎖若しくは分枝状のC₂₋₈アルケニルオキシ基(例えばアリロキシ、イソブテロキシ等)、上記(i)としてはC₅₋₇シクロアルキルオキシ基(例えばシクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ等)、上記(j)としてはC₅₋₇シクロアルキル基(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)又は置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基(例えばフェニル基等)で置換されたC₁₋₃アルコキシ基(例えばベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメチロキシ、シクロヘキシルメチロキシ等のメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ等のアルコキシ部を持つもの等)、上記(k)としてはC₅₋₇シクロアルキル基(例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)又は置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基(例えばフェニル基等)で置換されたC₂₋₃アルケニルオキシ基(例えばシンナミロキシ等のビニロキシ、プロベニロキシ、アリロキシ、イソプロベニロキシ等のアルケニロキシ部を持つもの等)、あるいは上記(1)としては置換されていてもよいアリールオキシ基(例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等)等が用いられる。

【0042】とりわけ、プロドラッグとして用いる場合のR⁵としての「エステル化されたカルボキシル基」の好ましい基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボキシメチル、プロポキシカルボニル、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、プロピオニルオキシメトキシカルボニル、n-ブチルオキシメトキシカルボニル、イソブチルオキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、1-(アセチルオキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチルオキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミルオキシカルボニル、シクロペンチルカルボニルオキシメトキシカルボニル、N、N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ、2-(イソブチルオキシカルボニル)-2-プロピリデンエトキシカルボニル、(3-フタリジリデン)エトキシカルボニル等が挙げられる。

【0043】R⁵としてはカルボキシル基又は生体内でカルボキシル基に変わり得る基が好ましく、中でもカルボキシル基又はC₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)が好ましい。

【0044】上記式 (I) 中、式 (I')

【化8】



(式中、A'は置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基〔A'としては、式 (I) におけるR¹としての「置換されていてもよい、塩基性を有する5ないし7員含窒素複素環基」と同様なものなどが挙げられる〕を、n'は0ないし3の整数を、R^{2'}は水素原子または置換されていてもよいアラルキル基〔R^{2'}で示される「置換されていてもよいアラルキル基」としては、式 (I) におけるR²としての「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよいアラルキル基」と同様なものなどが挙げられる〕を、-Z'-R^{5'}は-CH₂-R^{5'}または-CH₂CHR^{4'}-R^{5'} (式中、R^{4'}は水素原子または式-NH-SO₂-R^{8'} (式中、R^{8'}は置換されていてもよい炭化水素基〔R^{8'}で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記R⁸で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものなどが挙げられる〕を示す) で表される基を示す) を、R^{5'}はエステル化されていてもよいカルボキシ基〔R^{5'}で示される「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、式

(I) におけるR⁵としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基」における「エステル化されていてもよいカルボキシ基」と同様なものなどが挙げられる) をそれぞれ示す) で表される化合物またはその塩が好ましい。

【0045】化合物 (I) は例えば下記のような方法又はそれに準ずる方法で製造することができる。また、下記各反応において、原料化合物が、置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基 (P) としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル (例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキ

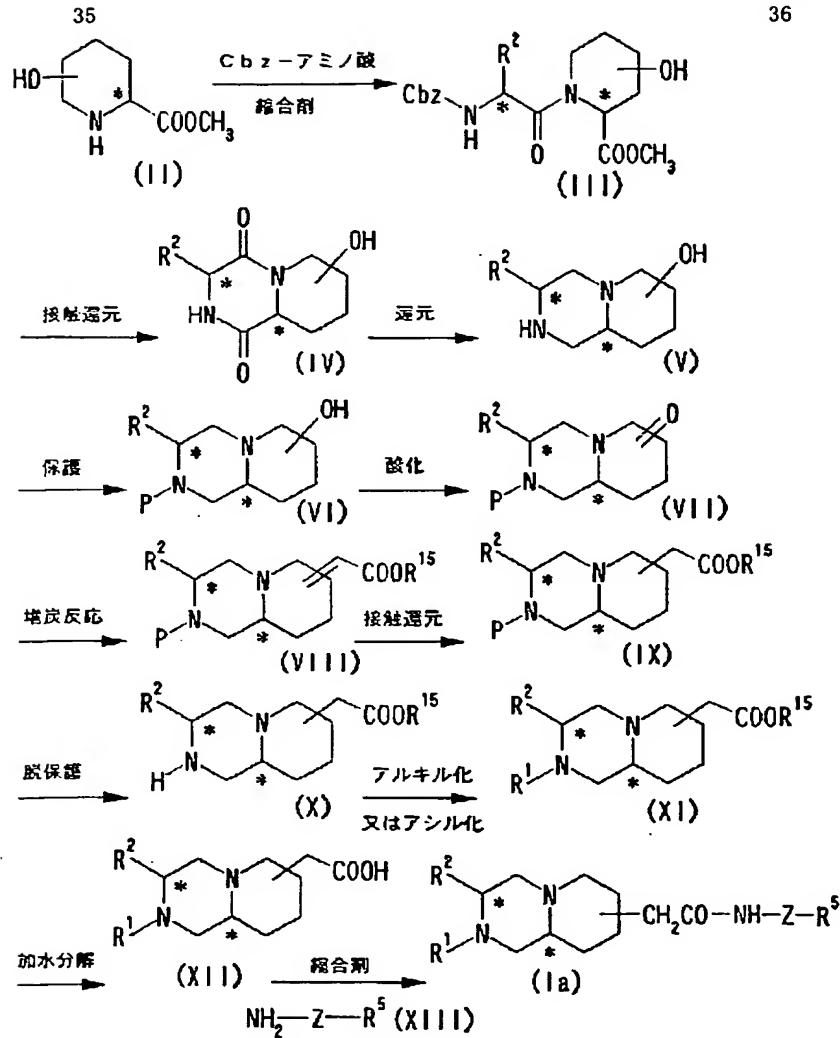
シカルボニル、t-ブトキシカルボニルなど)、アリーロキシカルボニル (例えば、フェニルオキシカルボニルなど)、C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。カルボキシ基の保護基 (R¹⁵) としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキルカルボニル (例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0046】ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル (例えば、ベンジルなど)、C₁₋₆アルキルカルボニル (例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法

〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー (J.F.W. McOmieら、プレナムプレス社) に記載の方法〕が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

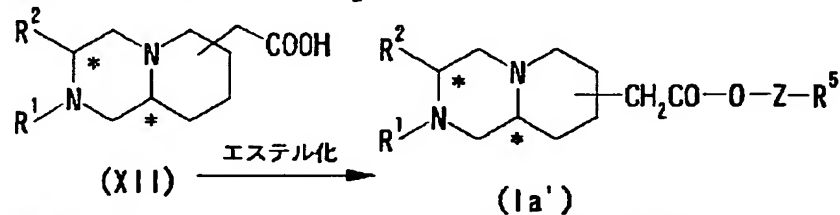
【0047】「Xが-X¹-CH₂CO- (X¹=結合手) で、Yが-NH-である化合物 (I a) の製造方法 a)

【化9】



式中の記号は前記と同意義を示す。Pはアミノ基の保護基を示し、 R^{15} はカルボキシル基の保護基を示す。また、*は不斉中心を示し、Cbz-アミノ酸はアミノ末端が保護されたアミノ酸を示す。「Xが $-X^1-\text{CH}_2\text{C}$

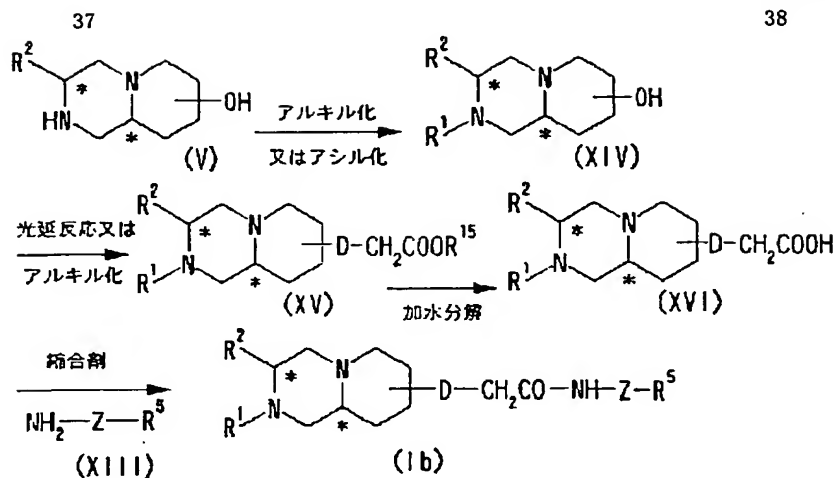
30 O- ($X^1=\text{結合手}$) で、Yが-O-である化合物 (I a) の製造」
方法 a')
【化10】



式中の記号は前記と同意義を示す。

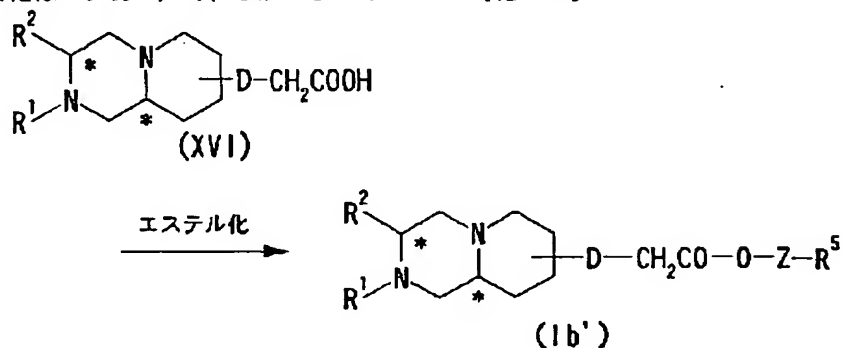
【0048】「Xが $-X^1-\text{CH}_2\text{CO}-$ ($X^1=-\text{O}-$, $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$) で、Yが $-\text{NH}-$ である化

40 合物 (I b) の製造」
方法 b)
【化11】



式中の記号は前記と同意義を示す。Dは-O-、-S-
または-NH-を示す。「Xが-X¹-CH₂CO- (X¹=-O-、-S-または-NH-) で、Yが-O-で

ある化合物 (Ib') の製造」
方法 b')
【化 12】

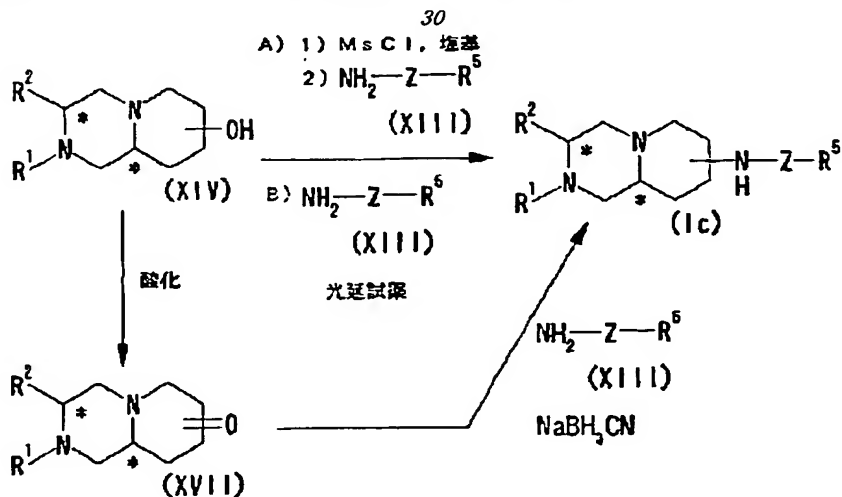


式中の記号は前記と同意義を示す。

方法 c)

【0049】「Xが結合手で、Yが-NH-である化合物 (Ic) の製造」

【化 13】

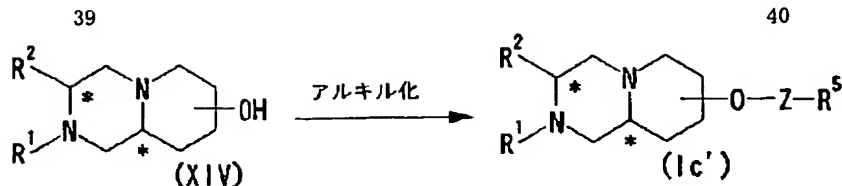


式中の記号は前記と同意義を示す。

方法 c')

「Xが結合手で、Yが-O-である化合物 (Ic') の製造」

【化 14】



式中の記号は前記と同意義を示す。

【0050】本発明化合物 (I a) 又は (I b) の製造法としての a) 法又は b) 法の縮合反応は、通常のパ
 プチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステル又は混合酸無水物又は酸塩化物の方法を用いて実施
 することができる。例えば化合物 (II) と Cbz-アミノ酸、化合物 (XII) と化合物 (XIII)、又は化合物 (XV
 I) と化合物 (XIII) の縮合反応において、Cbz-ア
 ミノ酸、化合物 (XII) 又は化合物 (XVI) と 2, 4, 5-
 トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール、2-
 ニトロフェノール、4-ニトロフェノール等のフェノ
 ール類又は N-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシ
 -5-ノルボルネン-エンド-2, 3-ジカルボキシイ
 ミド (HONB)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
 (HOBT)、N-ヒドロキシピペリジン等の N-ヒド
 ロキシ化合物とをジシクロヘキシルカルボジイミド等の
 触媒の存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した
 後、縮合させることによって行うことができる。Cbz-
 アミノ酸、化合物 (XII) 又は化合物 (XVI) をイソブ
 チルクロロホルメートと反応させることによって、混合
 酸無水物を得た後、縮合させることもできる。また、化
 合物 (II) と Cbz-アミノ酸、化合物 (XII) と化合
 物 (XIII)、又は化合物 (XVI) と化合物 (XIII) との
 該縮合反応はジシクロヘキシルカルボジイミド、N,
 N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸ア
 ジド、シアノリン酸ジエチル等のペプチド形成試薬を単
 独で用いて縮合させることもできる。

【0051】該縮合反応は上記いずれの場合も、好まし
 くは有機塩基 (例えばトリエチルアミン、N-メチルピ
 ペリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン等) を
 添加することにより反応を促進させることができる。反
 応温度は通常約 -20 ないし約 +50℃であり、好まし
 くは約 0℃ないし室温付近である。通常用いる溶媒とし
 ては例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、アセト
 ニトリル、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジ
 メチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、クロロホル
 ム、塩化メチレン等が挙げられ、単独若しくは混合溶
 媒として用いてもよい。最終方法の生成物中に含有され
 ているカルボキシル基の保護基は、それ自体公知の方法
 で除去することができる。例えばベンジルエステル基を
 有する化合物は、パラジウム、白金のような貴金属触媒
 の存在下に水素添加することにより、カルボン酸誘導体
 を得ることができるし、tert-ブチルエステル基を有す
 る化合物はトリフルオロ酢酸、塩化水素のような酸によ

る処理によりカルボン酸誘導体を得ることができる。

【0052】化合物 (III) 及び化合物 (VIII) の接触
 還元では触媒が用いられ、例えば酸化白金、白金黒、白
 金炭素等の白金系触媒、塩化パラジウム、パラジウム
 黒、パラジウム炭素等のパラジウム系触媒、ロジウム炭
 素、ロジウムアルミナ等のロジウム系触媒、ラネーニッ
 ケル等が用いられる。又、本還元反応は必要により加圧
 下に反応を行ってもよく、該圧力としては約 1 ないし約
 50 気圧、好ましくは約 1 ないし約 20 気圧である。反
 応は一般に溶媒中に行われ、該溶媒としては例えばメタノ
 ール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、
 ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例え
 ばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテ
 ル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエー
 テル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエー
 テル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 n-ブチ
 ル等のエステル類、例えば n-ヘキサン、ベンゼン、ト
 ルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,N-
 ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド
 等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、
 メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセト
 ニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ヘ
 キサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒と
 して用いられる。反応温度は約 -10℃ないし約 150℃
 、好ましくは約 -5℃ないし約 120℃である。反応
 時間は化合物の種類、溶媒の種類、触媒の種類によって
 異なるが、通常約 15 分ないし約 72 時間、好ましくは
 約 30 分ないし約 24 時間である。

【0053】化合物 (IV) の還元反応は、例えば、白
 金、パラジウム、ラネーニッケル等の金属やそれらと任
 意の担体との混合物を触媒とする接触還元；例えば、水
 素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等
 の金属水素化合物による還元などにより行うことができ
 る。反応溶媒、反応温度、反応時間などの反応条件と
 しては、上記接触還元と同様な条件が挙げられる。ま
 た、本反応は常圧下及び加圧下に行うことができる。

【0054】化合物 (V) の窒素原子を保護する反応
 は、それ自体公知またはそれに準じる方法 (例えば、プ
 ロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミ
 ストリー (J. F. W. McOmie ら、プレナムプレス社) に記載
 の方法) が用いられる。化合物 (IX) の脱保護反応は、
 それ自体公知またはそれに準じる方法 (例えば、プロテ
 クティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミスト
 リー (J. F. W. McOmie ら、プレナムプレス社) に記載の方

法] が用いられる。また、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0055】化合物(VI)の酸化反応は、それ自体公知の手段により、例えば三酸化硫黄ピリジン錯体などの酸化剤を用いて化合物(VI)の水酸基を酸化し、ケトン化合物(VII)を製造することができる。化合物(VII)の増炭反応は、それ自体公知の手段により、例えば水素化ナトリウムなどの塩基とジエチルホスホノ酢酸エチルなどの酢酸エステル誘導体を用いて、化合物(VIII)を製造することができる。

【0056】化合物(X)及び化合物(V)のアルキル化反応は、アミノ基に対する通常のアルキル化反応であり、4-メタンスルホニルオキシアルキルピペリジン誘導体などの置換基 R^1 に対応するアルキル化剤と化合物

(X)又は化合物(V)とを塩基(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、フッ化セシウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等)の存在下、通常0~100℃程度、好ましくは室温付近の温度で、約15分~20時間反応させることにより製造することができる。反応溶媒として、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン等の有機溶媒があげられる。化合物(X)及び化合物(V)のアシル化反応は、例えば化合物(II)とCbz-アミノ酸の縮合反応と同様な条件で、置換基 R^1 に対応するカルボン酸またはその誘導体などのアシル化剤と化合物(X)又は化合物(V)とを反応させて、化合物(X)又は化合物(V)のアミノ基をアシル化する反応である。

【0057】化合物(XI)及び化合物(XV)の加水分解反応は、化合物(XI)又は化合物(XV)を遊離酸に変換する反応であり、それ自体公知の手段により、例えば R^{15} が低級アルキル基の場合は、酸又はアルカリによる加水分解によって行われる。該酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等が好んで用いられる。該アルカリとしては水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等が用いられる。 R^{15} が置換されていてもよいベンジル基の場合は、前記酸又はアルカリ加水分解の他、接触還元(加水素分解)によっても遊離酸が製造できる。方法a')及びb')における化合物(XII)及び化合物(XVI)のエステル化反応は、自体公知の手段によって、遊離酸をエステルに変換する反応であり、例えば、遊離酸である化合物(XII)あるいは化合物(XVI)又はそれらの誘導体と置換基 $Z-R^5$ に対応するアルコール類($HO-Z-R^5$)などを反応させることにより、または遊離酸である化合物(XII)あるいは化合物(XVI)又はそれらの塩と置換基 $Z-R^5$ に対応

するハロゲン化アルキル類($W-Z-R^5$ (W =ハロゲン原子))などを反応させることにより、化合物(Ia')又は化合物(Ib')を製造することができる。

【0058】方法b)における化合物(XIV)を化合物(XV)に変換する反応は、光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、第1~27頁)を用いることもできる。該反応は、化合物(XIV)と式 $H-D-CH_2COOR^{15}$ で表される化合物とをアゾジカルボキシレート類(例、ジエチルアゾジカルボキシレートなど)およびホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなど)の存在下反応させる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。反応時間は通常5分ないし48時間、好ましくは30分ないし24時間である。反応温度は通常-20ないし200℃、好ましくは0ないし100℃である。また、Dが-O-である化合物(XV)を得る場合には、自体公知の手段により、例えば、置換基 $-CH_2COOR^{15}$ に対応するアルキル化剤(ハロゲン化アルキルなど)を用いて化合物(XIV)をアルキル化し、Dが-O-である化合物(XV)を製造することができる。

【0059】方法c)において、化合物(XIV)から化合物(Ic)製造は、例えば、A)塩基と $MsCl$ (塩化メタンスルホニル)の存在下、化合物(XIV)と化合物(XIII)とを反応させることにより; B)化合物(XI)と化合物(XIII)とを前記の光延反応(化合物(XI)を化合物(XV)に変換する反応と同様な反応)に付することにより; C)化合物(XIV)を前記の酸化反応(化合物(VI)の酸化反応と同様な反応)に付して得られる化合物(XVII)と化合物(XIII)とを $NaBH_3CN$ の存在下に反応させることにより、行うことができる。また、化合物(XIV)をアルキル化反応に付して化合物(Ic')を製造するのは、前記した化合物(XIV)のアルキル化反応と同様に、置換基 $Z-R^5$ に対応するアルキル化剤(ハロゲン化アルキルなど)を用いることにより行うことができる。

【0060】化合物(I) [化合物(Ia)、化合物(Ia')、化合物(Ib)、化合物(Ib')、化合物(Ic)及び化合物(Ic')を含む]の塩は、化合物(I)を製造する反応それ自体で得ることもできるが、必要に応じ酸、アルカリ、塩基を加えて上述の如き化合物(I)の塩を

製造することもできる。かくして得られる本発明の目的化合物 (I) は反応混合物から通常の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって単離することができる。

【0061】化合物 (I) は、基本骨格上に 1 個以上の不斉炭素原子 (キラル原子) を有し、少なくとも 2 個の立体異性体 (例えば、9a R-体、9a S-体など) が存在し得る。さらに置換基 R^2 (水素原子である場合を除く)、式 $-X-Y-Z-R^5$ で表される基が置換する位置の基本骨格上の炭素原子は不斉原子となり、立体異性体が生じる。これら個々の異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体を個別に製造することもできる。また、化合物 (I) は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に配合されるものである。上述の式 (II) で表わされる原料化合物の単一の異性体を用いて、前記した反応を行なうことにより、化合物 (I) の単一の光学異性体を得ることができる。また生成物が二種類以上の異性体混合物の場合にはこれを通常の方法、例えば光学活性酸 (例えばカンファースルホン酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸等)、光学活性塩基 (例えばシンコニン、シンコニジン、キニーネ、キニジン、 α -メチルベンジルアミン、デヒドロアピエチルアミン等) との塩を生成させる方法や、各種のクロマトグラフィー、分別再結晶等の分離手段によって、それぞれの異性体に分離することもできる。

【0062】本発明の原料化合物 (II) は自公知の方法 [例えば、Jerry W. Skiles et al., Biological & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 6, pp 963-966 (1996), Patrick D. Bailey et al., Tetrahedron Letters, Vol. 29, pp 2231-2234 (1988) などに記載の方法] に準じて製造することができる。

【0063】上記の化合物 (I) 及びそれらの中間体の製造法において、反応において用いる化合物は支障のない限り、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩等の塩基との塩等の薬理学的に許容される塩の形で用いられてもよい。上記製法により化合物 (I) が遊離体で得られた場合は常法によりその塩に変換し、また化合物 (I) の塩で得られた場合はその塩を常法により化合物 (I) に変換することができる。

【0064】本発明化合物 (I) (その塩および水和物を含む) は、低毒性で安全な化合物であり、血小板のフィブリノーゲンレセプター (糖タンパク質 IIb/IIIa)

に対するフィブリノーゲン、フィブロネクチン、及びフォンウィルブランド因子 (von willebrand factor) の結合、及び様々な型の細胞の表面上の相当するレセプターに対するそれらの、及びビトロネクチン、コラーゲン及びラミニンのような他の接着性タンパク質の結合を阻害する。それ故、本発明化合物 (I) は細胞-細胞及び細胞-マトリックス相互作用に影響を与え、特に、該化合物は血栓の形成を阻害するので、ヒトを含む哺乳動物 (例えばマウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ、ヒト等) の狭心症、不安定狭心症、急性心筋梗塞、川崎病、急性及び慢性の心不全、一過性脳虚血発作 (TIA)、脳卒中、脳血栓症急性期の脳虚血障害、解離性動脈瘤、クモ膜下出血後の脳血管攣縮、急性又は慢性の腎疾患 (例えば蛇毒及び免疫病のごとき過剰凝集による急性又は慢性の腎疾患)、慢性及び急性糸球体腎炎、糖尿病性腎炎及び神経障害、ネフローゼ症候群、肝疾患、肺塞栓、気管支喘息、肺水腫、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、閉塞性動脈硬化症、末梢動脈閉塞、深部静脈血栓、振動病、糖尿病に合併する末梢動脈閉塞、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、汎発生血管内凝固 (DIC)、敗血症、外科又は感染症ショック、術後及び分娩後外傷、胎盤早期剥離、不適合輸血、全身性エリトマトーデス、レイノー病、炎症、動脈硬化症、溶血性尿毒症性症候群、対象性抹消動脈壊死、褥創、痔疾患の治療又は予防に用いることができる。また、本発明化合物

(I) は心肺バイパスの外科手術、人工心肺、心房細動、股関節骨折に伴う手術、弁置換術、人工血管及び臓器等による血栓防止や人工透析による血小板減少の防止、さらには心筋梗塞の 2 次予防に用いることができる。ここで、人工透析による血小板減少の防止は血液透析体外循環回路の凝血・残血防止も意味する。

【0065】さらに本発明化合物 (I) は、冠動脈血栓溶解療法 (例えば組織プラスミノゲンアクチベーター (TPA) 等血栓溶解剤の作用増強と再閉塞防止)、PTCA (経皮的冠動脈内血管形成術) やステント留置及びアテレクトミー後の冠動脈の再閉塞及び再狭窄防止、冠動脈バイパス術後の再閉塞及び再狭窄防止、PTCA 又は冠動脈血栓溶解療法施行時の虚血性合併症 (例えば心筋梗塞、死亡) の防止に用いることができる他、癌転移を阻害し抗腫瘍剤としても使用できる。また、本発明化合物 (I) を、薬理作用が同一又は異なる薬剤と併用する場合、同一の製剤中に 2 以上の薬剤を配合していてもよく、また、投与時に同一製剤 (例、粉末剤、注射剤等) 中に配合することもできる。更に、別個に製剤化したものを、別々に、同時に又は時間差をおいて、同一対象に投与してもよい。

【0066】本発明化合物 (I) を含有する医薬組成物は、例えば錠剤、ラッカー処理錠剤、糖皮覆錠剤、硬質及び軟質ゼラチンカプセル、溶液、乳濁液又は懸濁液の形態で経口的に、又は座剤の形態で直腸に又はスプレー

として投与することができる。しかしながら、投与はまた、例えば注射用溶液の形態で非経口的に行うこともできる。上記の各形態の製剤は、それぞれ常法に従い、必要により賦形剤を用いて製造することができる。本発明の組成物において、化合物 (I) の含有量は剤型によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし約 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし約 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし約 20 重量%程度である。錠剤、ラッカー処理錠剤、糖被覆錠剤及びゼラチンカプセルを製造するために、活性化化合物を薬学的に不活性な無機又は有機賦形剤と混合することができる。錠剤、糖被覆錠剤及びゼラチンカプセルに対して使用することのできるこのような賦形剤の代表例はラクトース、とうもろこし澱粉又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩である。軟質ゼラチンカプセルに対する適当な賦形剤の例は、植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液状のポリオールである。しかしながら、活性化化合物の物性が適当である場合は、軟質ゼラチンカプセルを使用する場合に、何れの賦形剤も必要でない。溶液及びシロップの製造に対して適当な賦形剤の例は、水、ポリオール、シュクロース、転化糖及びグルコースである。注射用溶液に対する適当な例は、水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。

【0067】座剤に対する適当な例は、天然又は硬化油、ワックス、脂肪及び半液状又は液状のポリオールである。薬学的組成物は、更に、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、風味剤、浸透圧を変化する塩、緩衝剤、被覆剤又は酸化防止剤を含有することができる。前述した疾患を抑制又は防止する活性化化合物の投与量は、広範囲な限界内で変化することができる。そして勿論それぞれ特定の場合における個々の状況に適合するように調節しなければならない。投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法等によっても異なるが、例えば不安定狭心症患者、PTCA又は冠動脈血栓溶解療法施行時の虚血性合併症又は冠動脈の再開塞もしくは再狭窄発症患者に経口投与する場合、通常成人（約 60kg）に対し、本発明化合物 (I) を 1 日につき約 1 ないし約 500mg、好ましくは約 10 ないし約 200mg を 1 ないし 3 回に分割して投与するのが適当である。一過性脳虚血発作 (TIA) 患者、不安定狭心症患者、PTCA又は冠動脈血栓溶解療法施行時の虚血性合併症又は冠動脈の再開塞もしくは再狭窄発症患者に非経口投与する場合、通常成人（約 60kg）に対し、本発明化合物 (I) を 1 日につき、約 0.05 ないし約 50mg、好ましくは約 1 ないし約 20mg/kg を 1 ないし 3 回に分割して投与するのが適当である。

【0068】

【発明の実施の形態】以下に本発明を製剤例、実施例、

実施例化合物の ADP によるモルモット血小板凝集に対する抑制

実験例及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに制限されるものでない。¹H-NMR スペクトルは内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ 200 (200MHz) 型スペクトルメーターで測定し、全 δ 値を ppm で示した。混合溶媒において () 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。%は特定しない限り、重量パーセントを意味する。

s: シングレット

d: ダブルレット

t: トリプレット

q: カルテット

dd: ダブルダブルレット

m: マルチプレット

br: ブロード

J: カップリング定数

WSC: 水溶性カルボジイミド

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

THF: テトラヒドロフラン

Z': ベンジルオキシカルボニル

Boc: tert-ブトキシカルボニル

Bn: ベンジル

OTBDPS: tert-ブチルジフェニルシラニルオキシ

【0069】

【実施例】試験例 1

モルモット血小板凝集抑制作用

試験方法

雄性モルモットより、血液凝固防止剤として 3.15% クエン酸（血液 9 に対して 1 の割合）を含む注射筒を用いて採血した。次いで室温下、1000G で 3 ないし 5 秒間遠心分離することにより多血小板血漿 (PRP: platelet rich plasma) を得た。PRP をさらに 1000G で 10 分間遠心分離し、乏血小板血漿 (PPP: platelet poor plasma) を得た。血小板数は、血小板自動計数装置 (Sysmex E2500, 東亜医用電子) で測定し、約 40 万個/ μ l となるように PRP を PPP で希釈した。血小板凝集能は、8 チャンネルアグリゴメーター (NB SHEMA Tracer VI, 二光バイオサイエンス社製) を用いて次のようにして調べた。PRP (250 μ l) を 37°C で 2 分間保温した後、生理食塩水 (コントロール) 又は種々の濃度の被験薬 (25 μ l) を添加し、さらに 2 分後に 25 μ l のアデノシン二リン酸 (以下 ADP と称する) (最終濃度: 1 μ M) を加え血小板凝集を惹起した。コントロールと被験薬物群の最大凝集率を比較することにより抑制率を求めた。

【0070】結果を [表 1] に示す。

【表 1】

実施例番号 ADPによる血小板凝集に対する抑制作用

	IC50値 (M)
1	3.3×10^{-8}
3	9.0×10^{-8}

【0071】参考例1

(2R, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニルアミノアセチル-4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (2R, 4S)-4-ヒドロキシピペコリン酸 メチルエステル (9.20 g) 及びベンジルオキシカルボニル-Gly-OH (15.7 g) をアセトニトリル (90 mL) に溶解させ、0℃で攪拌下、WSC (16.0 g) を加えた。室温にて3時間攪拌した後、反応液を5%KHSO₄水溶液中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。続いて酢酸エチル層を飽和重曹水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=10/1) にて精製し、題記化合物 (17.7 g、87%) を無色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 2951, 1721, 1651, 1437 cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.50-2.10 (3H, m), 2.30-2.55 (1H, m), 3.10-3.85 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.97 (1H, d, J=17.4 Hz), 3.90-4.35 (1H, m), 4.20 (1H, d, J=17.4 Hz), 5.00-5.20 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.20-7.45 (5H, m).

【0072】参考例2

(8S, 9aR)-8-ヒドロキシヘキサヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン

参考例1で得た (2R, 4S)-1-ベンジルオキシカルボニルアミノアセチル-4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸 メチルエステル (17.7 g) をメタノール (100 mL) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (0.5 g) を加え、水素雰囲気下1時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、題記化合物 (9.0 g、97%) を無色結晶性粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.00-1.40 (2H, m), 1.75-1.93 (1H, m), 2.20-2.38 (1H, m), 2.42-2.65 (1H, m), 3.50-3.95 (4H, m), 4.30-4.48 (1H, m).

融点 : 182-185℃

元素分析値 : C₈H₁₂N₂O₃ として

計算値 : C:52.17 H:6.57 N:15.21

実測値 : C:52.20 H:6.67 N:15.19

【0073】参考例3

(8S, 9aR)-オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-オール

参考例2で得た (8S, 9aR)-8-ヒドロキシヘキサヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン (8.0 g) を無水THF (400 mL) に溶解させ、0℃で攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (13.2 g) をゆっくりと加え、その後18時間加熱還流した。反応液を0℃に冷却し、水 (20 mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) 及び水 (20 mL) をゆっくり加え、反応を終了させた。室温にて30分攪拌後、不溶物を

濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。得られた油状物をメタノール/酢酸エチルにより結晶化させ、題記化合物 (6.7 g、99%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.14 (1H, q, J=11.4 Hz), 1.42-1.66 (1H, m), 1.70-2.24 (5H, m), 2.36-2.52 (1H, m), 2.68-2.98 (5H, m), 3.48-3.68 (1H, m).

融点 : 158-162℃

元素分析値 : C₈H₁₆N₂O として

計算値 : C:61.50 H:10.32 N:17.93

実測値 : C:61.28 H:10.42 N:17.66

【0074】参考例4

(8S, 9aR)-8-ヒドロキシオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例3で得た (8S, 9aR)-オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-オール (6.6 g) を水 (66 mL) 及び1,4-ジオキサン (66 mL) の混合溶媒に溶解させ、重曹 (3.9 g) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (10.6 mL) を室温攪拌下に加えた。室温にて1.5時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/ジエチルエーテルにより結晶化させ、題記化合物 (8.5 g、78%) をベージュ色結晶性粉末として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.16 (1H, q, J=11.6 Hz), 1.45 (9H, s), 1.40-1.68 (1H, m), 1.73-2.22 (5H, m), 2.45-2.70 (1H, m), 2.70-3.05 (3H, m), 3.45-3.70 (1H, m), 3.77-4.07 (2H, m).

融点 : 159-161℃

元素分析値 : C₁₃H₂₄N₂O₃ として

計算値 : C:60.91 H:9.44 N:10.93

実測値 : C:60.76 H:9.33 N:10.88

【0075】参考例5

(9aR)-8-メトキシカルボニルメチレンオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例4で得た (8S, 9aR)-8-ヒドロキシオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.5 g) 及びトリエチルアミン (12 mL) をジメチルスルホキシド (17 mL) 及び塩化メチレン (17 mL) の混合溶媒に溶解させ、0℃で攪拌下、三酸化硫黄ピリジン錯体 (13.7 g) のジメチルスルホキシド溶液 (17 mL) を加えた。

0℃にて1.5時間攪拌した後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、茶褐色油状物を得た。別途調整した水素化ナトリウム (60%, 1.2 g) をジエチルホスホ酢酸メチル (4.4 mL) のTHF溶液 (55 mL) に加え、室温で15分間攪拌した混合物に、上記油状物のTHF溶液 (55 mL) を加えた。室温にて2時間攪拌した後、反応液を水中に

注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/1)にて精製し、題記化合物(6.7 g、100%)を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.40-3.14 (10H, m), 3.69 and 3.70 (total 3H, s for each), 3.64-4.20 (3H, m), 5.60-5.75 (1H, m).

【0076】参考例6

(9aR)-8-メトキシカルボニルメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル 参考例5で得た(9aR)-8-メトキシカルボニルメチレンオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(6.7 g)、10%パラジウム-炭素(0.67 g)及びメタノール(67 mL)の混合物を水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧濃縮することにより題記化合物(6.4 g、95%)を淡黄色油状物として得た。

IR(KBr) 2924, 1740, 1698, 1422, 1273, 1250, 1169 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.94 (1H, q, $J=11.6\text{Hz}$), 1.20-3.10 (13H, m), 1.46 (9H, s), 3.67 and 3.68 (total 3H, s for each), 3.60-4.10 (2H, m).

【0077】参考例7

[(9aR)-オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]酢酸メチルエステル

参考例6で得た(9aR)-8-メトキシカルボニルメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(6.40 g)のトルエン溶液(12 mL)に、室温撹拌下、トリフルオロ酢酸(12 mL)を加えた。室温にて1時間撹拌した後、反応液を減圧下で濃縮、乾燥させることにより、題記化合物(9.0 g、100%)を淡黄色ゲル状物として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.95 (1H, q, $J=11.8\text{Hz}$), 1.15-3.35 (15H, m), 3.65 and 3.66 (total 3H, s for each).

【0078】参考例8

4-[(9aR)-8-メトキシカルボニルメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例7で得た[(9aR)-オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]酢酸メチルエステル(0.60 g)、トリエチルアミン(1.28 mL)、ヨウ化ナトリウム(0.55 g)、4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.08 g)及びDMF(12 mL)の混合物を50℃にて18時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、1 N塩酸によりpH2-3に調整し、酢酸エチルにより抽出した。水層を飽和重曹水によりpH10程度に調整し、再度、酢酸エチルにより抽出した。本抽出液を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下で濃縮し、

題記化合物(0.68 g、90%)を黄色油状物として得た。

IR(KBr) 2928, 1738, 1694, 1427, 1167 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.85-2.15 (11H, m), 1.44 (9H, s), 2.15-3.20 (14H, m), 3.66 and 3.67 (total 3H, s for each), 3.97-4.13 (2H, m).

【0079】参考例9

4-[(9aR)-8-カルボキシメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例8で得た4-[(9aR)-8-メトキシカルボニルメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.68 g)のメタノール溶液(13.6 mL)に1 N水酸化ナトリウム水溶液(5.0 mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を1 N塩酸によりpH5-6に調整し、減圧下で濃縮した。残渣をCHP-20カラムクロマトグラフィー(溶出液: 水/アセトニトリル)により精製し、凍結乾燥させ、題記化合物(0.58 g、87%)を淡黄色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 1688, 1566, 1426, 1171 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.90-3.35 (25H, m), 1.45 (9H, s), 3.95-4.15 (2H, m).

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C:62.63 H:9.46 N:10.43

実測値: C:62.77 H:9.34 N:10.40

【0080】参考例10

4-[(9aR)-8-[(2S)-[2-エトキシカルボニル-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)エチルカルバモイル]メチル]オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例9で得た4-[(9aR)-8-カルボキシメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.50 g)、トリエチルアミン(0.35 mL)、HOBT $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.29 g)、WSC(0.48 g)及びDMF(5.0 mL)の混合物を室温にて1時間撹拌した。本混合物にβ-アラニン誘導体(0.61 g)、トリエチルアミン(0.35 mL)及びDMF(5.0 mL)の混合物を加え、室温にてさらに24時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をCHP-20カラムクロマトグラフィー(溶出液: 水/アセトニトリル)により精製し、凍結乾燥させ、題記化合物(0.79 g、91%)を無色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 2928, 1740, 1686, 1426, 1163 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.85-4.20 (35H, m), 1.43 (9H, s), 2.41 (3H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_7\text{S} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C:57.67 H:8.15 N:10.19

実測値: C:57.61 H:7.76 N:10.22

【0081】実施例1

(2S)-3-[2-[(9aR)-2-ピペリジン-4-イルメチルオクタヒ

ドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)プロピオン酸

参考例 10 で得た 4-[(9aR)-8-[(2S)-[2-エトキシカルボニル-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)エチルカルバモイル]メチル]オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.37 g)、酢酸 (1.67 mL)、濃硫酸 (0.24 mL) 及び水 (1.48 mL) の混合物を 90℃ にて 4 時間攪拌した。反応液を冷却後、25%アンモニア水により pH5-6 に調整し、減圧下に濃縮した。残査を C₁₈P-20 カラムクロマトグラフィー (溶出液: 水/アセトニトリル) により精製し、目的物画分を凍結乾燥させ、題記化合物 (0.24 g、70%) を無色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 1645, 1597, 1338, 1323, 1127.

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.00-3.80 (30H, m), 2.40 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.72 (2H, d, J=8.4Hz).

元素分析値: C₂₆H₄₁N₅O₅S·0.5H₂SO₄·3.0H₂O として

計算値: C:48.89 H:7.57 N:10.96

実測値: C:49.13 H:7.38 N:10.86

【0082】実施例 2

(2S)-3-[2-[(9aR)-2-ピペリジン-4-イルメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)プロピオン酸実施例 1 と同様にして題記化合物 (0.3 g) を無色アモルファス粉末として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.10-3.80 (30H, m), 2.39 (3H, s), 7.33 (2H, d, J=8.4Hz), 7.72 (2H, d, J=8.4Hz).

元素分析値: C₂₆H₄₁N₅O₅S·0.5H₂SO₄·3.0H₂O として

計算値: C:48.89 H:7.57 N:10.96

実測値: C:48.62 H:7.61 N:11.17

【0083】参考例 11

4-[(9aR)-8-メトキシカルボニルメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 8 と同様にして題記化合物 (0.26 g、22%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 0.80-3.00 (23H, m), 1.45 (9H, s), 3.65 (3H, s), 4.02-4.18 (2H, m).

【0084】実施例 3

(2S)-3-[2-[(9aR)-2-ピペリジン-4-イルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)プロピオン酸

実施例 1 と同様にして題記化合物 (0.13 g、30%) を無色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 1649, 1387, 1124cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD+DCI) δ: 1.20-3.80 (28H, m), 2.40 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.0Hz), 7.72 (2H, d, J=8.0Hz).

元素分析値: C₂₅H₃₉N₅O₅S·1.0H₂SO₄·0.5H₂O として

計算値: C:47.76 H:6.73 N:11.14

実測値: C:47.54 H:6.94 N:10.87

【0085】参考例 12

4-[2-[(9aR)-8-メトキシカルボニルメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 8 と同様にして題記化合物 (2.0 g、100%) を黄色油状物として得た。

IR (KBr) 2926, 1738, 1694, 1424, 1165cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 0.85-3.00 (27H, m), 3.67 (3H, s), 3.95-4.15 (2H, m).

【0086】参考例 13

4-[2-[(9aR)-8-カルボキシメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 9 と同様にして題記化合物 (1.86 g、96%) を黄色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 1692, 1566, 1424, 1179cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.44 (9H, s), 0.90-3.25 (27H, m), 3.95-4.15 (2H, m).

20 【0087】参考例 14

4-[2-[(9aR)-8-[(2S)-[2-エトキシカルボニル-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)エチルカルバモイル]メチル]オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 10 と同様にして題記化合物 (0.72 g、87%) を無色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 2926, 1740, 1690, 1163cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD) δ: 0.80-4.20 (37H, m), 1.44 (9H, s), 2.41 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.2Hz), 7.69 (2H, d, J=8.2Hz).

元素分析値: C₃₄H₅₅N₅O₇S として

計算値: C:60.24 H:8.18 N:10.33

実測値: C:60.14 H:8.15 N:10.24

【0088】実施例 4

(2S)-3-[2-[(9aR)-2-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)プロピオン酸実施例 1 と同様にして合成し、塩酸を加えて凍結乾燥し、題記化合物 (0.15 g、40%) を無色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 1734, 1649, 1456, 1431, 1159, 1128cm⁻¹.

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.20-4.20 (32H, m), 2.41 (3H, s), 7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.72 (2H, d, J=8.2Hz).

元素分析値: C₂₇H₄₃N₅O₅S·1.0H₂SO₄·2.0HCl·0.5H₂O として

計算値: C:44.44 H:6.63 N:9.60

実測値: C:44.36 H:6.89 N:9.60

【0089】参考例 15

(2R,4S)-1-[(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]-4-ヒドロキシビベ

リジン-2-カルボン酸 メチルエステル

参考例 1 と同様にして題記化合物 (10.2 g、58%) を無色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 2951, 1713, 1636, 1514, 1422, 1248 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ : 0.72-0.96 (1H, m), 1.40-1.80 (2H, m), 2.28-2.50 (1H, m), 2.84-3.08 (2H, m), 3.10-3.82 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.90-4.20 (1H, m), 4.90-5.24 (4H, m), 6.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.50 (5H, m).

【0090】参考例 16

(3S, 8S, 9aR)-8-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンジル)ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン

参考例 2 と同様にして題記化合物 (6.9 g、100%) を無色アモルファス粉末として得た。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ : 1.18-1.48 (2H, m), 1.90-2.06 (1H, m), 2.18-2.39 (1H, m), 2.39-2.54 (1H, m), 2.95 (1H, dd, $J=2.8, 12.6\text{Hz}$), 3.09 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.55-3.85 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.25 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.58-4.76 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

【0091】参考例 17

(3S, 8S, 9aR)-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-オール

参考例 3 と同様にして題記化合物 (5.67 g、90%) を淡黄色結晶性粉末 (酢酸エチル/ジエチルエーテル) として得た。

IR(KBr) 2936, 1613, 1512, 1246 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.12 (1H, q, $J=11.4\text{Hz}$), 1.36-1.62 (1H, m), 1.70-2.20 (5H, m), 2.38-3.04 (7H, m), 3.44-3.68 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

融点: 114-117 $^{\circ}\text{C}$

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C:68.20 H:8.80 N:9.94

実測値: C:68.38 H:8.54 N:9.97

【0092】参考例 18

(3S, 8S, 9aR)-8-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 4 と同様にして題記化合物 (5.51 g、88%) を淡黄色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 2934, 1690, 1512, 1248 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ : 1.38 (9H, s), 1.40-1.80 (3H, m), 2.22 (1H, dd, $J=3.2, 11.6\text{Hz}$), 2.60-3.04 (6H, m), 3.45 (1H, dd, $J=4.4, 13.6\text{Hz}$), 3.54-3.82 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.08-4.24 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

【0093】参考例 19

(3S, 9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシカルボニルメチレンオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 5 と同様にして題記化合物 (4.73 g、75%) を黄色油状物として得た。

IR(KBr) 2934, 1694, 1514, 1248, 1165 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38 and 1.40 (total 9H, s for each), 1.20-3.20 (10H, m), 3.35-3.85 (3H, m), 3.68 and 3.69 (total 3H, s for each), 3.78 (3H, s), 4.19-4.35 (1H, m), 5.68 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05-7.20 (2H, m).

【0094】参考例 20

(3S, 9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシカルボニルメチレンオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 6 と同様にして題記化合物 (4.76 g、100%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.20-4.20 (17H, m), 1.40 (9H, s), 3.66 and 3.68 (total 3H, s for each), 3.78 (3H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

【0095】参考例 21

[(3S, 9aR)-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]酢酸 メチルエステル

参考例 7 と同様にして題記化合物 (5.85 g、95%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 154-158 $^{\circ}\text{C}$

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2.0\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ として

計算値: C:49.29 H:5.40 N:5.00

実測値: C:49.42 H:5.19 N:4.76

【0096】参考例 22

4-[(3S, 9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシカルボニルメチレンオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 8 と同様にして題記化合物 (0.24 g、50%) を黄色油状物として得た。

IR(KBr) 2932, 1738, 1694, 1512, 1248, 1159 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.80-1.75 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.75-2.08 (8H, m), 2.12-2.32 (3H, m), 2.42-2.90 (7H, m), 3.05 (1H, dd, $J=3.6, 13.6\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

【0097】参考例 23

4-[(3S, 9aR)-8-[(2S)-[2-エトキシカルボニル-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)エチルカルバモイル]メチル]-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 10 と同様にして題記化合物 (0.3

8 g、40%)を無色結晶性粉末として得た。

融点: 101-107°C

元素分析値: $C_{41}H_{61}N_5O_8S \cdot 0.2HCl$ として

計算値: C:62.23 H:7.80 N:8.85

実測値: C:62.29 H:7.69 N:9.01

【0098】実施例5

(2S)-3-[2-[(3S,9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-2-(ピペリジン-4-イルメチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)プロピオン酸

実施例1と同様にして題記化合物(0.11 g、51%)を無色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 1732, 1647, 1514, 1456, 1252, 1159 cm^{-1} .

1H NMR (CD_3OD) δ : 1.25-1.80 (4H, m), 1.90-2.50 (8H, m), 2.41 (3H, s), 2.70-3.05 (3H, m), 3.05-3.80 (12H, m), 3.78 (3H, s), 3.82-4.25 (4H, m), 6.93 (2H, d, $J=8.6Hz$), 7.27 (2H, d, $J=8.6Hz$), 7.36 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.74 (2H, d, $J=8.4Hz$).

元素分析値: $C_{34}H_{49}N_5O_6S \cdot 3.0HCl \cdot 4.0H_2O$ として

計算値: C:48.77 H:7.22 N:8.36

実測値: C:48.51 H:6.99 N:8.28

【0099】参考例24

4-[2-[(3S,9aR)-8-カルボキシメチル-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
参考例9と同様にして題記化合物(0.78 g、100%)を淡黄色油状物として得た。

IR (KBr) 1694, 1514, 1429, 1250, 1179 cm^{-1} .

1H NMR (CD_3OD) δ : 1.00-4.25 (30H, m), 1.45 (9H, s), 3.78 (3H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.8Hz$), 7.26 (2H, d, $J=8.8Hz$).

【0100】参考例25

4-[2-[(3S,9aR)-8-[(2S)-[2-エトキシカルボニル-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)エチルカルバモイル]メチル]-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例10と同様にして題記化合物(0.60 g、53%)を無色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 2928, 1740, 1690, 1514, 1248, 1163 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.80-4.15 (35H, m), 1.12 and 1.13 (total 3H, t for each, $J=7.0Hz$), 1.45 (9H, s), 2.42 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.95-6.10 (1H, m), 6.25-6.40 (1H, m), 6.75-6.87 (2H, m), 7.00-7.13 (2H, m), 7.22-7.36 (2H, m), 7.65-7.78 (2H, m).

【0101】実施例6

(2S)-3-[2-[(3S,9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-2-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)プロピオン酸

実施例1と同様にして題記化合物(0.12 g、47%)を無色アモルファス粉末として得た。

$[\alpha]_D^{20} = +29.7^\circ$ ($c=0.475$, H_2O).

IR (KBr) 1682, 1514, 1204, 1161 cm^{-1} .

1H NMR (CD_3OD) δ : 1.00-3.85 (33H, m), 2.40 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.11-7.21 (2H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.0Hz$).

元素分析値: $C_{35}H_{51}N_5O_6S \cdot 3.0HCl \cdot 1.0H_2O$ として

計算値: C:52.73 H:7.08 N:8.78

10 実測値: C:52.92 H:6.69 N:8.41

【0102】参考例26

4-[3-[(3S,9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシカルボニルメチルオクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例8と同様にして題記化合物(1.84 g、66%)を茶褐色油状物として得た。

IR(KBr) 2930, 1738, 1694, 1512, 1246 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.80-3.00 (29H, m), 1.46 (9H, s), 3.10 (1H, dd, $J=3.6, 13.2Hz$), 3.66 and 3.68 (total 3H, s for each), 3.78 and 3.80 (total 3H, s for each), 3.95-4.20 (2H, m), 6.80 (2H, d, $J=8.8Hz$), 7.06 (2H, d, $J=8.8Hz$).

【0103】参考例27

4-[3-[(3S,9aR)-8-カルボキシメチル-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
参考例9と同様にして題記化合物(2.0 g、100%)を茶褐色アモルファス粉末として得た。

30 IR(KBr) 2932, 1686, 1514, 1426, 1366, 1248, 1177 cm^{-1} .

1H NMR (CD_3OD) δ : 0.90-2.15 (13H, m), 1.45 (9H, s), 2.26 (2H, d, $J=6.6Hz$), 2.40-3.50 (15H, m), 3.7 (3H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.90 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.18 (2H, d, $J=8.4Hz$).

【0104】参考例28

4-[3-[(3S,9aR)-8-[(2S)-[2-エトキシカルボニル-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)エチルカルバモイル]メチル]-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例10と同様にして題記化合物(0.80 g、86%)を淡黄色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 2930, 1740, 1686, 1512, 1246, 1163 cm^{-1} .

1H NMR (CD_3OD) δ : 1.44 (9H, s), 1.03 (3H, t, $J=7.0Hz$), 0.70-4.10 (37H, m), 2.41 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.6Hz$), 7.09 (2H, d, $J=8.6Hz$), 7.35 (2H, d, $J=8.2Hz$), 7.69 (2H, d, $J=8.2Hz$).

元素分析値: $C_{43}H_{65}N_5O_8S \cdot 1.0H_2O$ として

50 計算値: C:62.22 H:8.14 N:8.44

実測値 : C:62.11 H:7.79 N:8.77

【0105】実施例7

(2S)-3-[2-[(3S,9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-2-(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]-2-(トルエン-4-スルホニルアミノ)プロピオン酸

実施例1と同様にして題記化合物(0.13g、32%)を無色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 2936, 1634, 1613, 1514, 1454, 1159, 1125 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.40-3.60 (34H, m), 2.39 (3H, s), 3.65-3.80 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

元素分析値 : $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C:53.45 H:7.23 N:8.66

実測値 : C:53.52 H:7.22 N:8.84

【0106】参考例29

4-[2-[(3S,9aR)-8-[(2S)-2-(ブタン-1-スルホニルアミノ)-2-エトキシカルボニルエチルカルバモイル]メチル]-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例10と同様にして題記化合物(0.2g、41%)を無色アモルファス粉末として得た。

^1H NMR (CD_3OD) 0.96 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 0.90-4.30 (39H, m), 3.79 (3H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

【0107】実施例8

(2S)-2-(ブタン-1-スルホニルアミノ)-3-[2-[(3S,9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-2-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]プロピオン酸

実施例1と同様にして題記化合物(0.10g、56%)を無色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 2932, 1610, 1514, 1248, 1142 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10-4.00 (39H, m), 3.76 (3H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

元素分析値 : $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C:56.45 H:8.59 N:10.29

実測値 : C:56.79 H:8.28 N:10.41

【0108】参考例30

4-[2-[(3S,9aR)-8-[(2-tert-ブトキシカルボニル)エチルカルバモイル]メチル]-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例10と同様にして題記化合物(0.24g、39%)を無色油状物として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.70-3.50 (32H, m), 1.44 (18H, s), 3.75 (3H, s), 3.92-4.12 (2H, m), 6.84 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

【0109】実施例9

3-[2-[(3S,9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-2-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]プロピオン酸

実施例1と同様にして題記化合物(0.16g、64%)を無色アモルファス粉末として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.90-3.50 (34H, m), 3.77 (3H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

元素分析値 : $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1.5\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C:53.98 H:6.94 N:8.12

実測値 : C:54.05 H:7.01 N:8.27

【0110】参考例31

4-[2-[(3S,9aR)-8-[(ベンジルオキシカルボニル)メチルカルバモイル]メチル]-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例10と同様にして題記化合物(0.30g、59%)を黄色油状物として得た。

IR(KBr) 1748, 1694, 1514, 1424, 1248, 1177 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.70-3.25 (28H, m), 1.44 (9H, s), 3.76 (3H, s), 3.90-4.15 (4H, m), 5.15 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.2-7.40 (5H, m).

【0111】実施例10

[2-[(3S,9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-2-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]酢酸

実施例1と同様にして題記化合物(0.12g、46%)を無色アモルファス粉末として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.00-4.00 (32H, m), 3.77 (3H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

元素分析値 : $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C:54.45 H:8.12 N:9.41

実測値 : C:54.42 H:7.92 N:9.14

【0112】参考例32

4-[(9aR)-8-[(2-tert-ブトキシカルボニル)エチルカルバモイル]メチル]オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例10と同様にして題記化合物(0.60g、90%)を黄色アモルファス粉末として得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.44 (9H, s), 1.45 (9H, s), 0.80-2.95 (27H, m), 3.38 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.95-4.13 (2H, m).

元素分析値 : $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C:63.25 H:9.67 N:10.54

実測値 : C:63.53 H:9.49 N:10.52

【0113】実施例 11

3-[2-[(9aR)-2-(ピペリジン-4-イルメチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]プロピオン酸

実施例 1 と同様にして題記化合物(0.12 g、55%)を無色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 2942, 1645, 1572 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C:59.35 H:9.44 N:14.57

実測値: C:59.54 H:9.49 N:14.42

【0114】参考例 33

4-[2-[(9aR)-8-[(tert-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル)メチル]オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例 10 と同様にして題記化合物(0.60 g、94%)を無色結晶性粉末として得た。

IR (KBr) 2930, 1746, 1692, 1640, 1426, 1167 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.80-2.00 (20H, m), 1.44 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.00-2.48 (4H, m), 2.60-2.98 (3H, m), 3.80 (2H, s), 3.95-4.13 (2H, m).

融点: 134-135 $^{\circ}\text{C}$

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5$ として

計算値: C:64.34 H:9.64 N:10.72

実測値: C:64.18 H:9.75 N:10.78

【0115】実施例 12

2-[(9aR)-2-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イル]アセチルアミノ]酢酸

実施例 1 と同様にして題記化合物(0.23 g、55%)を無色アモルファス粉末として得た。

IR (KBr) 2932, 1572, 1391, 1132 cm^{-1} .

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1.0\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C:54.95 H:9.14 N:12.21

実測値: C:54.66 H:9.00 N:12.54

【0116】参考例 34

(3S, 8S, 9aR)-8-tert-ブチルジフェニルシリニルオキシ-3-(4-メトキシベンジル)ヘキサヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン

参考例 16 で得られた化合物(8.02 g)、イミダゾール(2.33 g)及びDMF(80 mL)の混合物に、室温攪拌下、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド(8.24 mL)を加えた。室温で13時間攪拌した後、反応液を希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムにより乾燥させた後、減圧下で濃縮し、残渣をヘキサン/酢酸エチル=5/1より結晶化させ、題記化合物(11.9 g、83%)を無色結晶性粉末として得た。

IR (KBr) 2932, 1663, 1512, 1445, 1252, 1113 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 1.27-1.80 (3H, s), 1.98-2.20 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.90-3.20

(3H, m), 3.55-3.80 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.15-4.26 (1H, m), 4.42-4.58 (1H, m), 5.91 (1H, br), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 7.55-7.70 (4H, m).

融点: 140-142 $^{\circ}\text{C}$

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ として

計算値: C:70.82 H:7.06 N:5.16

実測値: C:70.78 H:7.00 N:5.23

【0117】参考例 35

10 (3S, 8S, 9aR)-8-tert-ブチルジフェニルシリニルオキシ-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン

参考例 3 と同様にして題記化合物(9.36 g、83%)を淡黄色油状物として得た。

IR (KBr) 2934, 1512, 1248, 1111 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.03 (9H, s), 1.15-1.40 (1H, m), 1.47-1.98 (7H, m), 2.37-2.78 (6H, m), 2.87-3.05 (1H, m), 3.50-3.72 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.48 (6H, m), 7.60-7.72 (4H, m).

【0118】参考例 36

(3S, 8S, 9aR)-8-tert-ブチルジフェニルシリニルオキシ-3-(4-メトキシベンジル)-2-(4-ピリジン-4-イルブチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン

参考例 35 で得られた化合物(2.0 g)、4-(4-クロロブチル)ピリジン塩酸塩(1.60 g)、炭酸カリウム(4.30 g)、ヨウ化ナトリウム(1.24 g)及びDMF(20 mL)の混合物を50 $^{\circ}\text{C}$ で2日間攪拌した。反応液を冷却後、水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムにより乾燥させた後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、題記化合物(1.0 g、40%)を黄色油状物として得た。

IR (KBr) 2938, 1601, 1512, 1248, 1111 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.03 (9H, s), 1.18-1.86 (11H, m), 1.98-2.72 (9H, m), 2.72-2.94 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J=3.8, 13.8Hz), 3.48-3.68 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=6.2Hz), 7.28-7.48 (6H, m), 7.60-7.70 (4H, m), 8.48 (2H, d, J=6.2Hz).

【0119】参考例 37

(3S, 8S, 9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-2-(4-ピリジン-4-イルブチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-オール

参考例 36 で得られた化合物(1.0 g)のTHF溶液(20 mL)にテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液(3.1 mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をCHP-20カラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル)にて精製し、題記化合物(0.69 g、100%)を黄色アモルファス粉末として得た。

IR(KBr) 2938, 1605, 1512, 1248, 1034 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.96-1.22 (1H, m), 1.30-2.34 (12H, m), 2.38-3.02 (8H, m), 3.09 (1H, dd, $J=3.6$, 13.4Hz), 3.46-3.68 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.41 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

【0120】参考例38

4-[4-[(3S, 8S, 9aR)-8-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]ブチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例37で得られた化合物(0.3g)、酸化白金(0.03g)及び酢酸(3.0mL)の混合物を水素雰囲気下、1時間攪拌した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン(3.0mL)及び水(3.0mL)の混合溶媒に溶解させ、重曹(0.31g)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(0.25mL)を室温攪拌下に加えた。反応終了後、反応液を1N塩酸によりpH2-3に調整し、酢酸エチルにより抽出した。水層を飽和重曹水によりpH10程度に調整し、再度、酢酸エチルにより抽出した。本抽出液を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、減圧下で濃縮し、題記化合物(0.38g、100%)を無色油状物として得た。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ : 0.90-4.20 (32H, m), 1.45 (9H, s), 3.78 (3H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

【0121】参考例39

4-[4-[(3S, 8S, 9aR)-8-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-3-(4-メトキシベンジル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル]ブチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例38で得られた化合物(0.38g)及びtert-ブチルプロモアセタート(0.32mL)のトルエン溶液(5.0mL)に0℃で攪拌下、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(0.08g)の水溶液(0.2mL)及び水酸化ナトリウム(0.073g)の水溶液(0.5mL)を加えた。4日間室温で攪拌した後、

反応液を酢酸エチル-水に分液した。有機層を乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/4→酢酸エチル/メタノール=7/1)にて精製し、題記化合物(0.18g、39%)を無色油状物として得た。

IR (KBr) 2930, 1750, 1694, 1514, 1366, 1246, 1171, 1123 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.90-2.98 (28H, m), 1.45 (9H, s), 1.47 (9H, s), 3.02-3.19 (1H, m), 3.23-3.45 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.98 (2H, s), 3.90-4.20 (2H, m), 6.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

【0122】実施例13

[(3S, 8S, 9aR)-3-(4-メトキシベンジル)-2-(4-(ピペリジン-4-イル)ブチル)オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-8-イルオキシ]酢酸

参考例39で得られた化合物(0.18g)のトルエン溶液(3.6mL)にトリフルオロ酢酸(3.6mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をCHP-20カラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル)にて精製し、目的物画分を凍結乾燥し、題記化合物(0.09g、48%)を無色アモルファス粉末として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.1^\circ$ ($c=0.506$, H_2O).

IR (KBr) 2938, 1682, 1613, 1514, 1202, 1128 cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.10-1.76 (11H, m), 1.82-2.02 (2H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.20-3.04 (10H, m), 3.10-3.60 (7H, m), 3.77 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

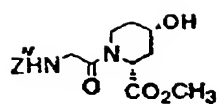
元素分析値: $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として
計算値: C:54.79 H:7.35 N:6.48

30 実測値: C:55.03 H:7.43 N:6.69

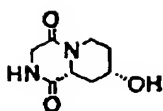
参考例および実施例で得られた化合物の構造を以下に示す。

【化15】

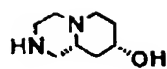
63



参考例 1



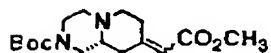
参考例 2



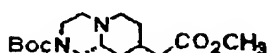
参考例 3



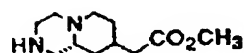
参考例 4



参考例 5



参考例 6



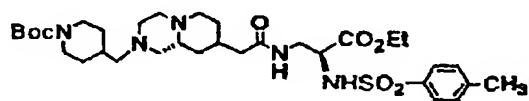
参考例 7



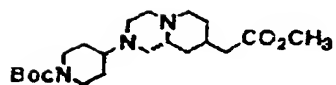
参考例 8



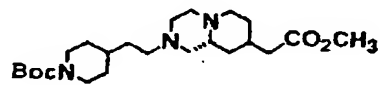
参考例 9



参考例 10

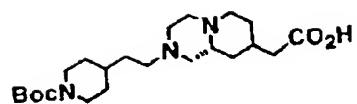


参考例 11

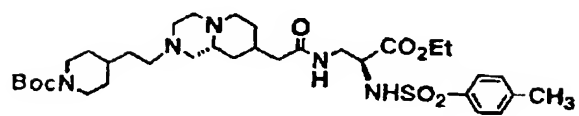


参考例 12

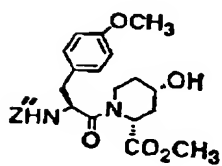
【化 16】



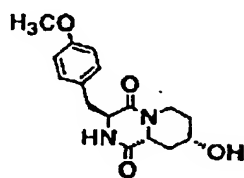
参考例 13



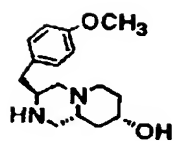
参考例 14



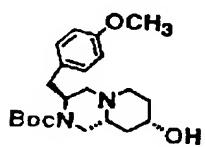
参考例 15



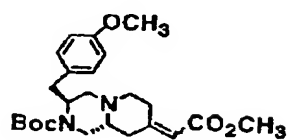
参考例 16



参考例 17



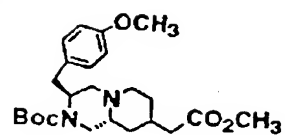
参考例 18



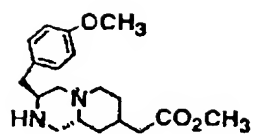
参考例 19

【化 17】

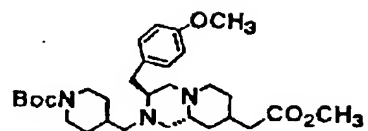
67



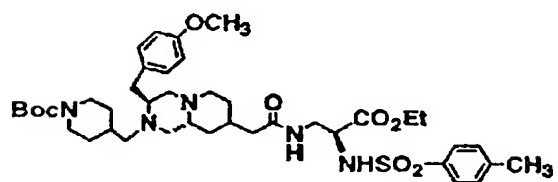
参考例 20



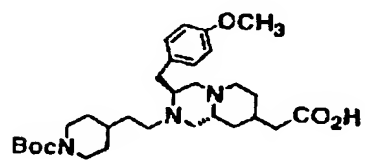
参考例 21



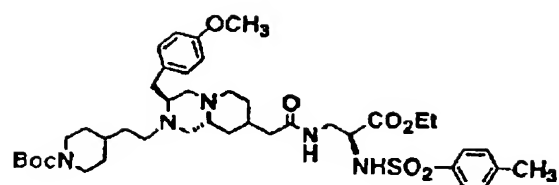
参考例 22



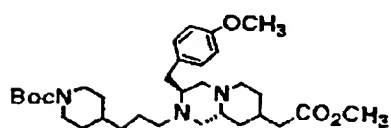
参考例 23



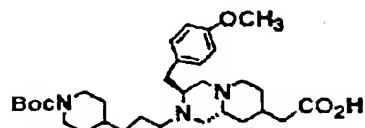
参考例 24



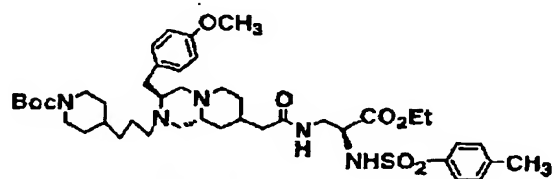
参考例 25



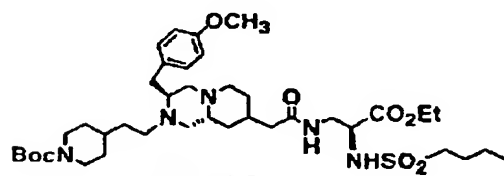
参考例 26



参考例 27

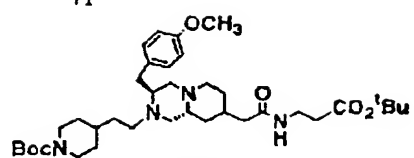


参考例 28

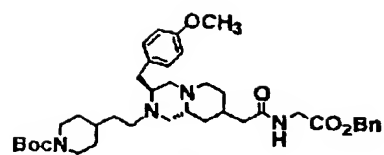


参考例 29

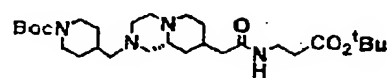
71



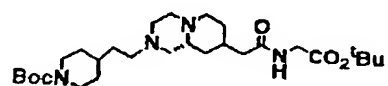
参考例 30



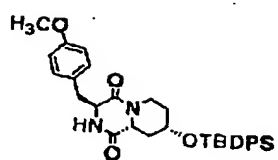
参考例 31



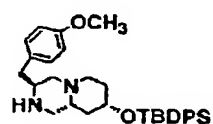
参考例 32



参考例 33

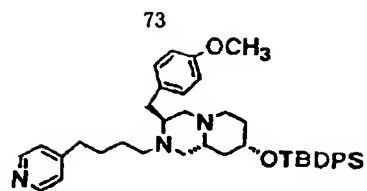


参考例 34

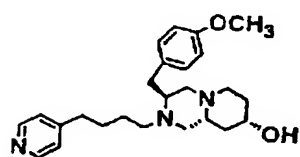


参考例 35

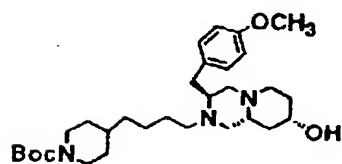
【化 20】



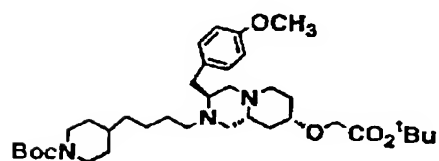
参考例 36



参考例 37

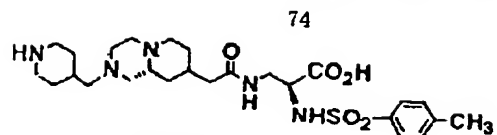


参考例 38

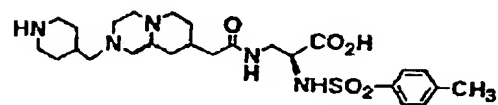


参考例 39

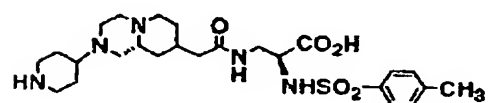
【化 2 1】



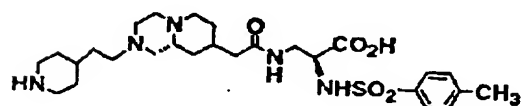
実施例 1



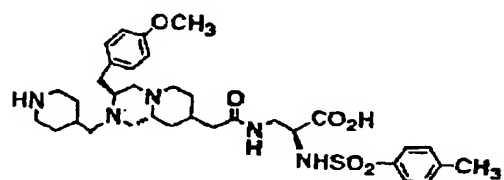
実施例 2



実施例 3

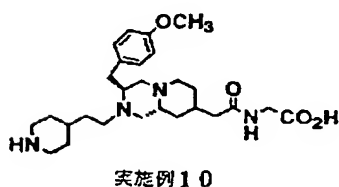
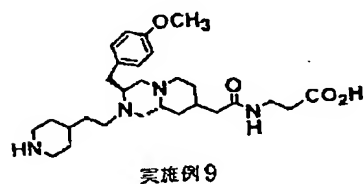
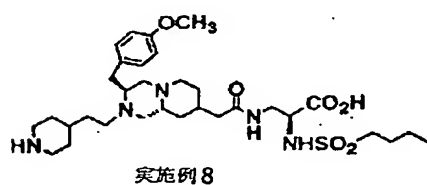
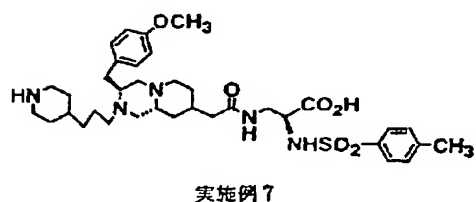
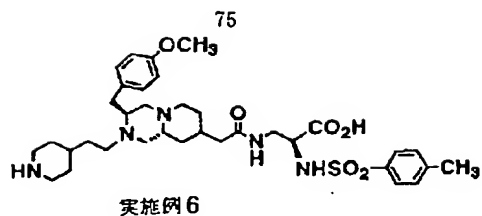


実施例 4

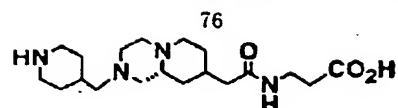


実施例 5

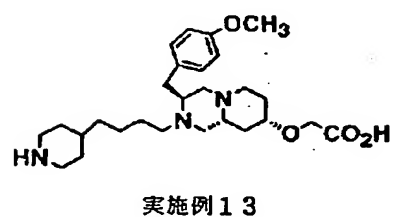
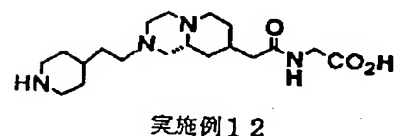
【化 2 2】



【化 23】



10



20 【0123】

【発明の効果】本発明によって、細胞接着を阻害することにより各種疾患（例えば、一過性脳虚血発作（TIA）、不安定狭心症、PTCA又は冠動脈血栓溶解療法施行時の虚血性合併症、冠動脈の再閉塞もしくは再狭窄発症など）の予防治療に有効なオクタヒドロピリド

〔1, 2-a〕ピラジン誘導体が提供される。また、本発明のオクタヒドロピリド〔1, 2-a〕ピラジン誘導体は、顕著な出血時間延長を示すことなく、強力な血小板凝集阻害作用を示し、かつ十分な作用の持続性及び経口吸収性を示すので、従来知られている細胞接着阻害作用を有する化合物よりも、安全にかつ低用量で上記疾患の予防治療剤として用いることが可能である。

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.